

## WO02094790

Publication Title:

FUSED HETEROCYCLIC COMPOUND AND MEDICINAL USE THEREOF

Abstract:

140b Abstract of WO02094790

A fused heterocyclic compound represented by the general formula (I): (I) (wherein the symbols are the same as defined in the description), optically active isomer thereof, pharmaceutically acceptable salt of any of these, hydrate of any of these, and water addition product of any of these. These compounds have poly(ADP-ribose) polymerase inhibitory activity and are useful as a remedy for brain infarction. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 11 月 28 日 (28.11.2002)

PCT

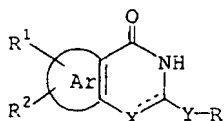
(10) 国際公開番号  
WO 02/094790 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 217/24, 401/04, 451/02, 453/02, 471/04, 495/04, 239/88, A61K 31/4365, 31/4375, 31/4725, 31/496, 31/5377, 31/551, 31/473, 31/472, 31/55, 31/517, A61P 3/10, 7/04, 9/10, 25/00, 25/14, 25/28, 29/00, 43/00
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区平野町二丁目 6 番 9 号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/04995
- (72) 発明者; および
- (22) 国際出願日: 2002 年 5 月 23 日 (23.05.2002)
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤尾 雅和 (FUJIO, Masakazu) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 佐藤 裕行 (SATO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 沼田 敦 (NUMATA, Atushi) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 高梨 真一 (TAKANASHI, Shinichi) [JP/JP]; 〒103-8405
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2001-154571 2001 年 5 月 23 日 (23.05.2001) JP

[続葉有]

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC COMPOUND AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: 縮合ヘテロ環化合物およびその医薬用途

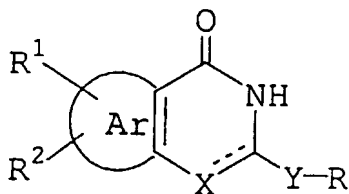


(I)

(57) Abstract: A fused heterocyclic compound represented by the general formula (I): (I) (wherein the symbols are the same as defined in the description), optically active isomer thereof, pharmaceutically acceptable salt of any of these, hydrate of any of these, and water addition product of any of these. These compounds have poly(ADP-ribose) polymerase inhibitory activity and are useful as a remedy for brain infarction.

(57) 要約:

本発明の一般式 (I)



(I)

(式中、各記号は明細書に記載した通りである。)

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物およびそれらの水付加物は、ポリ (ADP-リボース) 合成酵素阻害作用を示し、脳梗塞治療薬として有用である。



東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 江木 康陽 (EGI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 辰己 亮 (TATSUMI, Ryou) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区 伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村 大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,

LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## 縮合ヘテロ環化合物およびその医薬用途

## 技術分野

本発明は上記式 (I) により表されるポリ (ADP-リボース) 合成酵素

- 5 阻害剤、および上記式 (I) により表される脳梗塞治療薬に関する。

## 背景技術

ポリ (ADP-リボース) 合成酵素 (Poly (ADP-ribose) polymerase; 以下、「PARP」と略す) は、ニコチン酸アミドヌクレオチド (NAD) を基質として、ニコチン酸アミドとリボースの結合を  
10 切断し、ADP-リボース残基を蛋白質に転移し、複数のADP-リボース残基を付加重合させる核内酵素である。この酵素はアポトーシス関連酵素として注目を集めており、虚血時に疾患部位で産生される一酸化窒素や活性酸素等のフリーラジカルで傷害を受けたDNAの切れ目を認識することで活性化し、DNA修復を補佐することが主な役割ととされてきた。

- 15 近年、PARPの活性化が細胞内NADの減少を引き起こし、この減少を補うためATPを多量に消費する結果、細胞内エネルギーを枯渇させ、細胞を死に至らせると考えられている。PARPノックアウトマウスを用いた実験で、培養神経細胞が一酸化窒素やNMDA (N-methyl-D-aspartate) 等の興奮性アミノ酸による障害に対して抵抗性を示すこと、  
20 また脳虚血によって引き起こされる脳梗塞巣を80%以上抑制する驚異的な保護効果を示すことが明らかとなった (Eliasson MJL. et al., Nature Med., 3, 1089-95 (1997))。

- しかし、現在まで報告されているPARP阻害剤で脳梗塞治療薬として臨床試験に提供されたものはない。また、現在まで報告されているPARP阻  
25 害剤として、たとえば、5-置換-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン誘導体 (特開平2-124874号)、1, 11b-ジヒドロベンゾピラノ[4. 3. 2-de] イソキノリン-3-オン誘導体 (WO99/11645号)、3, 4-ジヒドロ-5-[4-(1-ピペリジニル)-ブトキシ]-1 (2

H)ーイソキノリノン(WO99/08680号、WO99/11649号)、  
 ピリミジン誘導体(WO00/42025号)、ベンズイミダゾール誘導体(W  
 O00/64878号、WO00/68206号)、フタラジン誘導体(WO  
 00/67734号、WO00/44726号)などが知られているが、こ  
 5 れらのPARP阻害活性はそれほど強力なものではない。

また特公昭46-12454号には鎮痛作用および血糖降下作用を有する  
 イソキノリン誘導体が、米国特許第1174272号及び同1062357  
 号には降圧作用を有するキナゾリン誘導体が、英国特許GB1, 174, 2  
 72号、GB1, 062, 357号およびドイツ国特許DE2121031  
 10 号には血圧降下作用を有するキナゾリン誘導体が、および特開昭64-42  
 472号には脳機能障害改善作用を有するキナゾリン誘導体がそれぞれ開示  
 されているが、これらは何れもPARP阻害作用に着目したものではない。

本発明はPARP阻害作用を有し、脳梗塞治療薬、特に脳梗塞急性期治療  
 薬として有用な化合物を提供することを目的としている。

15

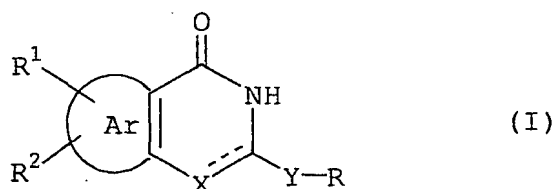
#### 発明の開示

本発明者らは鋭意検討を行った結果、下記一般式(I)により表される縮  
 合ヘテロ環化合物、その光学活性体、その医薬上許容しうる塩、その水和物  
 およびその水付加物が強力なPARP阻害作用を有することを見出し、本発  
 明を完成した。

20 したがって、本発明化合物は脳梗塞治療薬、特に脳梗塞急性期治療薬とし  
 て有用となりうる。

すなわち、本発明は以下の通りである。

#### 1. 一般式(I)



25

[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原

5 子を示す。

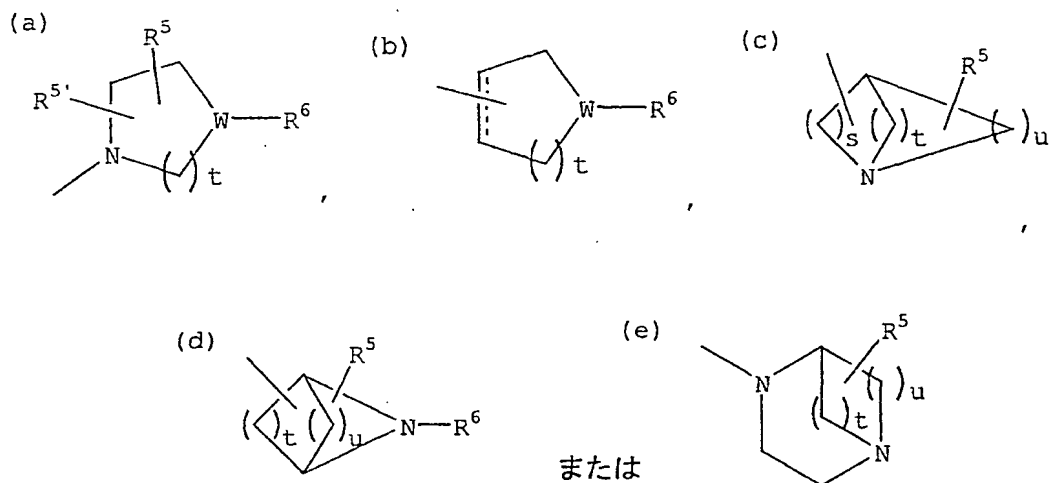
Yは

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N(R<sup>4</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- 10 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数  
15 を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示す。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、  
アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニト  
ロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキル  
20 カルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシル  
アミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファ  
モイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイル  
またはアルコキシアルキルオキシを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたは  
25 チオモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(e)を示す。



(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

5 s は 1 ～ 4 の整数を示す。

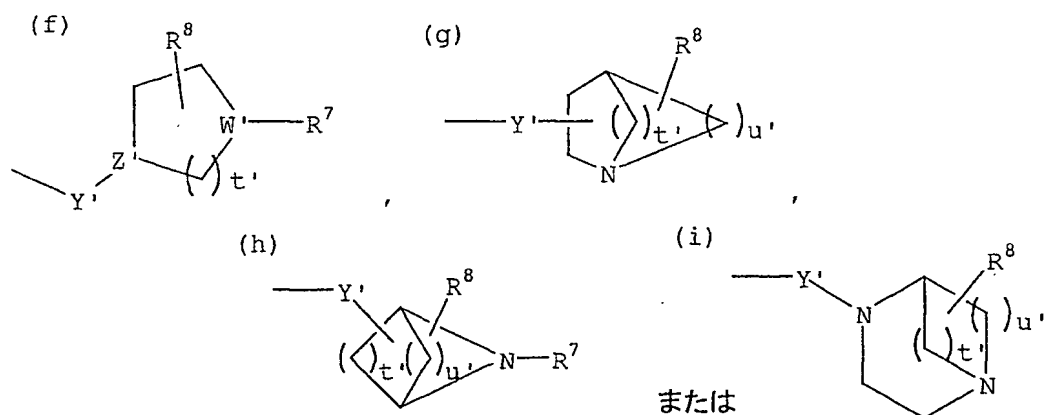
t は 0 ～ 3 の整数を示す。

u は 1 ～ 3 の整数を示す。

$R^5$  及び  $R^{5'}$  は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは  $R^5$  と  $R^{5'}$  が一緒になってケトンを示す。

$R^6$  は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式

15 (f) ～ (i) を示す。



(式中、Y' は前記Yと同義である。

Z' はCHまたは窒素原子を示す。

5 W' はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t' は1～3の整数を示す。

u' は1～3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを示すことができる。

10 R<sup>7</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、アシルアミノまたは置換基を有してもよいベンゾイルアミノを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

(R<sup>8</sup>は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す))

15 但し、(1) Xが無置換の炭素原子を示し、環Arがベンゼン環を示し、Yが—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—(m=0)を示し、かつRがモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ピペリジニル、3-メチルー1-ピペリジノ、ピペラジーン-1-イル、4-メチルピペラジーン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イルを示す場合、

20 R<sup>1</sup>はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カル



バモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモイルを示し、(2) Xが窒素原子を示し、かつYが—  
 5  $(CH_2)_m-$  ( $m=0$ ) を示す場合、Rは上記式 (b) ~ (d) のいずれかを示す。]

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

2. 一般式 (I) において、

- 10 Xがアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子を示すことを特徴とする上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

3. 一般式 (I) において、

- 15  $R^1$ がハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-  
 20 -ジアルキルスルファモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示し、  
 $R^2$ が水素を示す

ことを特徴とする上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

4. 一般式 (I) において、

- 25 点線部分が単結合または二重結合を示し、  
 環Arがベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示し、  
 Xがアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yが

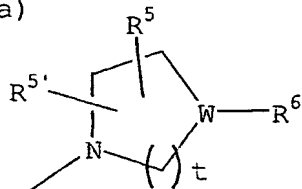
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

- 5 (式中、m及びnが同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>が水素を示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示し、

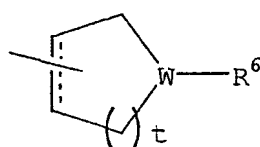
- R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、N、N—ジアルキルカルバモイル、アルキルチオ
- 10 またはアルコキシアルキルオキシを示し、

Rがジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(d)を示す

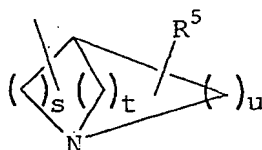
(a)



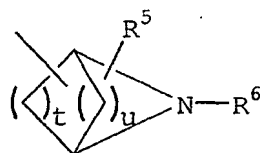
(b)



(c)



(d)



または

15

(式中、点線部分が単結合または二重結合を示す。

WがCHまたは窒素原子を示す。

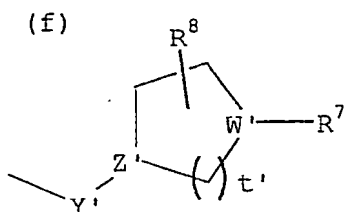
sが1～4の整数を示す。

- 20 tが0～3の整数を示す。

uが1～3の整数を示す。

$R^5$  及び  $R^{5'}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは  $R^5$  と  $R^{5'}$  が一緒になってケトンを示す。

- $R^6$  が水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、
- 5 アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式 (f) を示す。



(式中、 $Y'$  が前記  $Y$  と同義である。

- 10  $Z'$  が  $CH$  または窒素原子を示す。  
 $W'$  が  $CH$ 、窒素原子または酸素原子を示す。  
 $t'$  が 1 ~ 3 の整数を示す。  
 但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、 $R^6$  がヒドロキシアルキルを示すことができる。
- 15  $R^7$  が水素またはアルキルを示す；但し、 $W'$  が酸素原子である場合には存在しない。  
 $R^8$  が水素を示す。))

ことを特徴とする上記 1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

- 20 5. 一般式 (I) において、  
 点線部分が単結合または二重結合を示し、  
 環  $A_r$  がベンゼン環、ナフタレン環、またはピリジン、ピラゾールおよびチオフェンから選ばれる芳香族複素環を示し、  
 $X$  がアルキルまたはハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より
- 25 選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、

あるいは窒素原子を示し、

Yが

— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または

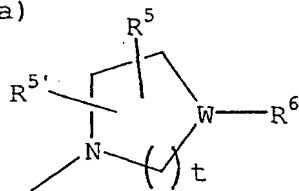
5     — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnが同一または異なって、それぞれ0または1～5の整数を示す。R<sup>4</sup>が水素を示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示し、

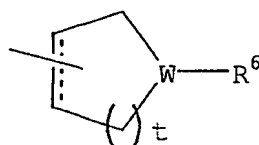
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、  
10     アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイル、アルキルチオ  
またはアルコキシアルキルオキシを示し、

Rがジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(d)を示す

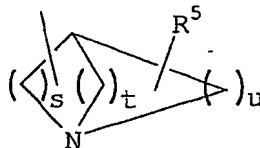
(a)



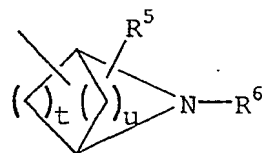
(b)



(c)



(d)



または

15

(式中、点線部分が単結合または二重結合を示す。

WがCHまたは窒素原子を示す。

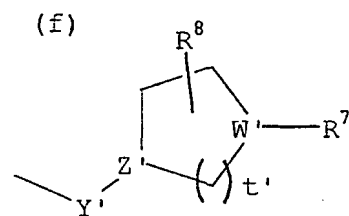
sが1～4の整数を示す。

20     tが0～3の整数を示す。

uが1～3の整数を示す。

$R^5$  及び  $R^{5'}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは  $R^5$  と  $R^{5'}$  が一緒になってケトンを示す。

- $R^6$  が水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、  
 5 アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式 (f) を示す。



(式中、 $Y'$  が前記  $Y$  と同義である。

- 10  $Z'$  が窒素原子を示す。

$W'$  が  $CH$ 、窒素原子または酸素原子を示す。

$t'$  が 1 ~ 3 の整数を示す。

但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、 $R^6$  がヒドロキシアルキルを示すことができる。

- 15  $R^7$  が水素またはアルキルを示す；但し、 $W'$  が酸素原子である場合には存在しない。

$R^8$  が水素を示す。))；

但し、 $X$  が窒素原子を示す場合、 $R$  は上記式 (b) を示す

ことを特徴とする上記 1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それら

- 20 の医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

6. (1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(2) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- 25 (3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H

- ーイソキノリンー1ーオン、
- (4) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (5) 3-(4-アミノピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 ーオン、
- (6) 3-(4-ジメチルアミノピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (7) 3-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (8) 3-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (9) 3-(4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (10) 3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (11) 5-メチル-3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (12) 5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (13) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (14) 5-メチル-3-(4-モルホリノ)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (15) 3-(4-アミノピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 ーオン、
- (16) 3-(4-ジメチルアミノピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (17) 3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-メ

- チル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(18) 5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イ  
5 ル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(20) 5-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(21) 5-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (22) 5-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(23) 8-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(24) 7-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イ  
15 ソキノリン-1-オン、  
(25) 7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(26) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-メトキシ  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (27) 5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(28) 5-フルオロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-  
1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(29) 5-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1  
25 -イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(30) 6-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(31) 7-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1

- イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、  
(32) 5—ブromo—3—(4—ジメチルアミノピペラジン—1—イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、  
(33) 5—フルオロ—3—(4—(2—ヒドロキシエチル) ピ  
5 ペラジン—1—イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、  
(34) 6—メチル—3—(4—メチルピペラジン—1—イル)  
— 2H—イソキノリン—1—オン、  
(35) 3—(4—(2—ヒドロキシエチル) ピペラジン—1—  
イル) — 6—メチル—2H—イソキノリン—1—オン、  
10 (36) 8—メチル—3—(4—メチルピペラジン—1—イル)  
— 2H—イソキノリン—1—オン、  
(37) 7—ブromo—3—(4—(2—ヒドロキシエチル) ピペラジン—1  
—イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、  
(38) 3—(4—メチルピペラジン—1—イル) — 5—ニトロ—2H—イ  
15 ソキノリン—1—オン、  
(39) 5—アミノ—3—(4—メチルピペラジン—1—イル) — 2H—イ  
ソキノリン—1—オン1水付加物、  
(40) 5—シアノ—3—(4—メチルピペラジン—1—イル) — 2H—イ  
ソキノリン—1—オン、  
20 (41) 3—[4—(2—ヒドロキシエチル) ピペラジン—1—  
イル] — 8—メチル—2H—イソキノリン—1—オン、  
(42) 3—(4—メチルピペラジン—1—イル) — 5—トリフルオロメチ  
ル—2H—イソキノリン—1—オン、  
(43) 3—[4—(2—ヒドロキシエチル) ピペラジン—1—  
25 イル] — 7—メチル—1H—イソキノリン—1—オン、  
(44) 3—(4—メチルピペラジン—1—イル) — 5—メチルチオ—2H  
—イソキノリン—1—オン、  
(45) 5—ジメチルアミノ—3—(4—メチルピペラジン—1—イル) —



- 2H-イソキノリン-1-オン、  
(46) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-ニトロ-  
2H-イソキノリン-1-オン、  
(47) 5-アミノ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-  
5 2H-イソキノリン-1-オン、  
(48) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-トリフル  
オロメチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(49) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-メチルチ  
オ-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (50) 5-シアノ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、  
(51) 5, 7-ジメチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン、  
(52) 5, 7-ジクロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2  
15 H-イソキノリン-1-オン、  
(53) 5, 7-ジブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン、  
(54) 5, 7-ジフルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (55) 5-クロロ-7-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イ  
ル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(56) 6, 7-ジヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(57) 5, 7-ジクロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イ  
25 ル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(58) 5, 7-ジブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イ

- ル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(59) 5-ブromo-7-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(60) 6, 7-ジヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (61) 3-[4-(4-モルホリノ) ピペリジン-1-イル] - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(62) 3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (63) 3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(64) 3-{4-[4-(4-モルホリノ) ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(65) 3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
15 (66) 3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル) ペンチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(67) 3-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) ブチル) ピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (69) 5-メチル-3-[4-(4-モルホリノ) ピペリジン-1-イル] - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(70) 5-メチル-3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
25 (71) 5-メチル-3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(72) 5-メチル-3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル)

ペンチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(73) 5-メチル-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
5

(74) 5-メチル-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(75) 5-メチル-3-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブチル) ピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノ  
10 リン-1-オン、

(76) 7-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(77) 5-クロロ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
15

(78) 5-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(80) 5-クロロ-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
20

(81) 3-(ピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、

(82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、  
25

(83) 3-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル) - 2H-イソキノリン-1-オン、

(84) 3-(2-(ジメチルアミノ)エチル) - 2H-イソキノリン-1

- －オン、
- (85) 3－(3－(ジメチルアミノ)プロピル)－2H－イソキノリン－1－オン、
- (86) 3－(1－アザビシクロ[2.2.2]オクタン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、
- 5 (87) 3－((1－アザビシクロ[2.2.2]オクタン－3－イル)メチル)－2H－イソキノリン－1－オン、
- (88) 3－(8－メチル－8－アザビシクロ[3.2.1]オクタン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、
- 10 (89) 5－メチル－3－(2－(ジメチルアミノ)エチル)－2H－イソキノリン－1－オン、
- (90) 3－(3－(ジメチルアミノ)プロピル)－5－メチル－2H－イソキノリン－1－オン、
- (91) 3－(1－アザビシクロ[2.2.2]オクタン－3－イル)－5－メチル－2H－イソキノリン－1－オン、
- 15 (92) 3－((1－アザビシクロ[2.2.2]オクタン－3－イル)メチル)－5－メチル－2H－イソキノリン－1－オン、
- (93) 3－(ピペリジン－4－イル)－5－メチル－2H－イソキノリン－1－オン塩酸塩、
- 20 (94) 5－メチル－3－(8－メチル－8－アザビシクロ[3.2.1]オクタン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、
- (95) 5－クロロ－3－(1－メチルピペリジン－4－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、
- (96) 5－ブロモ－3－(1－メチルピペリジン－4－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、
- 25 (97) 4－フェニル－3－(ピペリジン－4－イル)－2H－イソキノリン－1－オン臭化水素酸塩、

- (98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニ  
ル-2H-イソキノリン-1-オン 1/5 水付加物、
- (99) 4-(4-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペ  
リジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (100) 4-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチルピペ  
リジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (101) 5,7-ジブromo-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソ  
キノリン-1-オン、
- (102) 5-メトキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノ  
10 リン-1-オン、
- (103) 5-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノ  
リン-1-オン、
- (104) 5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノ  
リン-1-オン、
- 15 (105) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-トリフルオロメ  
チル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (106) 5-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、
- (107) 5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)  
20 ル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、
- (109) 5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フ  
ェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (110) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6H-チエノ[2,  
3-c]ピリジン-7-オン、
- (111) 5-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-6H-チエ

- ノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン、  
(1 1 2) 6-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 5H-チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-オン、  
(1 1 3) 6-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 5H-チエ  
5 ノ [3, 2-c] ピリジン-4-オン、  
(1 1 4) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-ベンズ [f]  
イソキノリン-1-オン、  
(1 1 5) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 2H-ベン  
ズ [f] イソキノリン-1-オン、  
10 (1 1 6) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-ベンズ [h]  
イソキノリン-1-オン、  
(1 1 7) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 2H-ベン  
ズ [h] イソキノリン-1-オン、  
(1 1 8) 7-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 6H-1, 6-ナフ  
15 チリジン-5-オン、  
(1 1 9) 7-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 6H-1,  
6-ナフチリジン-5-オン、  
(1 2 0) 8-メチル-2-(ピペリジン-4-イル) - 3H-キナゾリン  
-4-オン、  
20 (1 2 1) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 8-メチ  
ル-3H-キナゾリン-4-オン、  
(1 2 3) 8-メトキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イ  
ル) - 3H-キナゾリン-4-オン、  
(1 2 4) 8-ヒドロキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 3  
25 H-キナゾリン-4-オン、  
(1 2 5) 8-フルオロ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 3H  
-キナゾリン-4-オン、

- (126) 8-クロロ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (127) 8-ブロモ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 5 (128) 8-メトキシ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (129) 8-ヒドロキシ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (130) 8-フルオロ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 10 (131) 8-クロロ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (132) 8-ブロモ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 15 (133) 2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (134) 2-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メチル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (135) 2-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 20 (136) 2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (137) 8-メチル-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 25 (138) 2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- (139) 2-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-

- 3-イル)メチル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (140) 2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (141) 2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3H-キナゾリン-  
 5 4-オン、  
 (142) 2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (143) 8-メチル-2-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 10 (144) 8-メチル-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (145) 8-メチル-2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (146) 8-メチル-2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)-  
 15 -3H-キナゾリン-4-オン、  
 (147) 3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサ-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび  
 (148) 3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン  
 20 から選ばれる上記1.の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。  
 7. (151) (R)-3-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (152) (S)-3-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-  
 25 -イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (153) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (154) 3-(3-エトキシカルボニル-4-メチルピペラジン-1-イ



- ル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(155) 3-(3-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(156) (S) - 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (157) (R) - 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(158) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (159) 8-メチル-2-[2-(ジエチルアミノ)エチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、  
(162) 3-(3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(163) 4-(4-メチルフェニル) - 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
15 (164) 4-(4-フルオロフェニル) - 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(165) 8-メチル-2-(2-ピペリジノエチル) - 3H-キナゾリン-4-オン、  
20 (166) 8-メチル-2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、  
(167) 4-(2-メトキシフェニル) - 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(168) 4-(3-メチルフェニル) - 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
25 (169) 4-(2-メチルフェニル) - 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(170) 4-(3-メトキシフェニル) - 3-(1-メチルピペリジン-

- 4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(171) 5-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(173) 8-メチル-2-[5-(ジエチルアミノ)ペンチル] - 3H-  
5 キナゾリン-4-オン、  
(174) 8-メチル-2-[4-(ジエチルアミノ)ブチル] - 3H-キ  
ナゾリン-4-オン、  
(175) 8-メチル-2-[4-(ジメチルアミノ)ブチル] - 3H-キ  
ナゾリン-4-オン、  
10 (176) 8-メチル-2-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル] -  
3H-キナゾリン-4-オン、  
(177) 7-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 6H-1, 6-ナフ  
チリジン-5-オン1/10水付加物、  
(178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
15 イソキノリン-1-オン、  
(179) 4-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(180) 5-(ジメチルアミノ) - 3-(1-メチルピペリジン-4-イ  
ル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(182) 4-(2-フルオロフェニル) - 3-(1-メチルピペリジン-  
4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(183) 7-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
25 イソキノリン-1-オン、  
(184) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 3,  
4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、  
(185) 5-メトキシメチルオキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)

- −2H−イソキノリン−1−オン、  
(186) 5−ヒドロキシ−3−(3−ジメチルアミノプロピル)−2H−  
イソキノリン−1−オン塩酸塩、  
(187) 5−メトキシメチルオキシ−3−(4−ジメチルアミノブチル)  
5 −2H−イソキノリン−1−オン、  
(188) 5−ヒドロキシ−3−(4−ジメチルアミノブチル)−2H−イ  
ソキノリン−1−オン塩酸塩、  
(189) 5−ヒドロキシ−3−(2−(ピペリジン−1−イル)エチル)  
−2H−イソキノリン−1−オン、  
10 (190) 3−(1−メチル−1, 2, 3, 6−テトラヒドロピリジン−4  
−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(191) 3−(1−ベンジルピペリジン−3−イル)−2H−イソキノリ  
ン−1−オン、  
(192) 3−(1−メチルピペリジン−3−イル)−2H−イソキノリン  
15 −1−オン、  
(193) 3−(1−メチル−1, 2, 3, 6−テトラヒドロピリジン−5  
−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(194) 3−(3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)−2H−イ  
ソキノリン−1−オン、  
20 (195) 3−(4−エチル−3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)  
−2H−イソキノリン−1−オン、  
(196) 3−(3−ヒドロキシメチル−4−プロピルピペラジン−1−イ  
ル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(197) 3−(4−ベンジル−3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イ  
25 ル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(198) 5−ブromo−3−(3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)  
−2H−イソキノリン−1−オン、  
(199) 5−ブromo−3−(3−ヒドロキシメチル−4−メチルピペラジ

- ン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (200) 3-(4-ピペリジノピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノ  
 リン-1-オン、  
 (201) 3-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル) - 2H-イ  
 5 ソキノリン-1-オン、  
 (202) 3-(3-(ジメチルカルバモイル) ピペリジン-1-イル) -  
 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (203) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-イソブチルピペラジン-1-  
 イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 10 (204) 3-[4-(ジメチルアミノ) ブチル] - 2H-イソキノリン-  
 1-オン、  
 (205) 5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラ  
 ジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (206) 3-(3-(ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル) -  
 15 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (207) 6-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
 イソキノリン-1-オン、  
 (208) 7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
 イソキノリン-1-オン、  
 20 (209) 8-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
 イソキノリン-1-オン、  
 (210) 7-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-  
 イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (211) 7-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2  
 25 H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
 (212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1  
 -イル) - 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (213) 3-(3-(ピロリジン-1-イル) プロピル) - 2H-イソキ

- ノリン-1-オン、  
(214) 5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(216) 3-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (217) 5-ヒドロキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル) プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(218) 5-メチル-3-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (219) 3-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(220) 3-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(221) 5-メチル-3-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
15 (222) 5-メチル-3-[3-(ピロリジン-1-イル) プロピル-1-イル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(223) 1, 5-ジヒドロ-6-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン、  
20 (224) N, N-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2H-1-オキソイソキノリン-5-カルボキサミド1/4水付加物、  
(225) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2H-イソキノリン-1-オン3/4水付加物、  
(226) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1/2水付加物、  
25 (227) 3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2H-1-オキソイソキノリン-5-カルボン酸塩酸塩、  
(228) 5-メチル-3-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル]-

- 2H-イソキノリン-1-オン、  
(229) 3-(ジメチルアミノ)メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(230) 3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (231) 3-(ピペリジノメチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(232) 3-[(モルホリン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(233) 3-[(ホモピペリジン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (234) 3-[3-(ホモピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(235) 3-(1-スルファモイルピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1/4水付加物、  
(236) 3-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1/10水付加物、  
15 (237) 3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(238) 3-(1-(メタンスルホニルアミノ)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (239) 3-(1-トリフルオロアセトアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(240) 3-[2-(ホモピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(241) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセタミド、  
25 (243) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド、  
(244) 3-(1-ジメチルアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル

- 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (245) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)  
 -4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド、  
 (246) N-(2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-4-(ジメ  
 5 チルアミノ)ブタンアミド、  
 (247) 3-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)-2H-  
 イソキノリン-1-オン、  
 (248) 5-メチル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-  
 イソキノリン-1-オン、および  
 10 (249) 3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン  
 -1-オン

から選ばれる上記1.の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

8. 一般式(I)において、

- 15 点線部分は単結合または二重結合を示し、  
 環A<sub>r</sub>はベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示し、  
 Xはアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yは

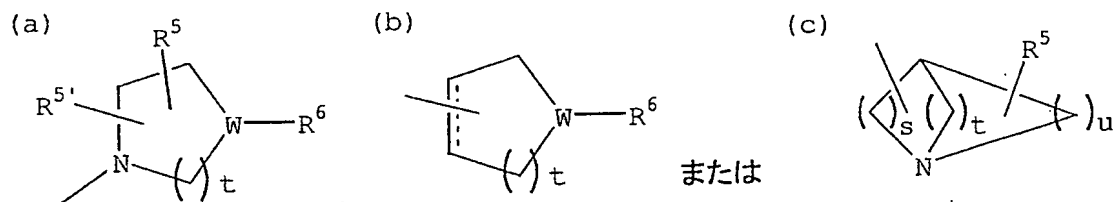
- 20  $-(CH_2)_m-$ 、  
 $-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、または  
 $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1~10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素を示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を示

- 25 し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイルまたはアルコシアルキルオキシを示し、

Rはジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (c) を示す



5 (式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1~4の整数を示す。

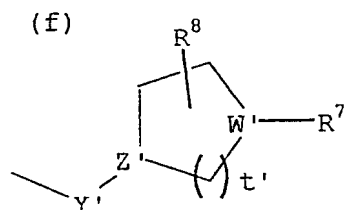
tは0~3の整数を示す。

uは1~3の整数を示す。

10 R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

R<sup>6</sup>は水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコシカルボニル、アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリーアルキル、スル

15 ファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式 (f) を示す。



(式中、Y'は前記Yと同義である。

Z'は窒素原子を示す。

20 W'はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t'は1~3の整数を示す。

但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを



示すことができる。

$R^7$ は水素またはアルキルを示す；但し、 $W'$ が酸素原子である場合には存在しない。

$R^8$ は水素を示す。))

- 5    ことを特徴とする上記 1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

9.    一般式 (I) において、

点線部分は単結合または二重結合を示し、

環  $A_r$  はベンゼン環またはナフタレン環を示すか、あるいはピリジン、ピ

- 10   ラゾールおよびチオフェンからなる群より選ばれる芳香族複素環を示し、

$X$ はハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

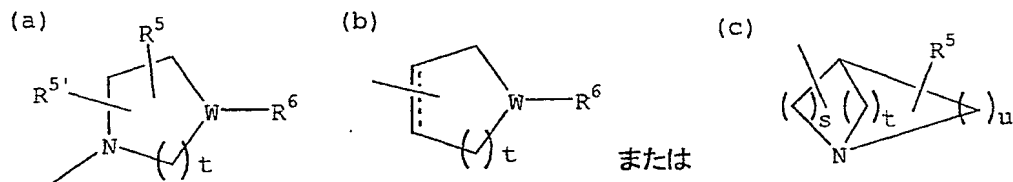
$Y$ は

- 15     $-(CH_2)_m-$ 、  
        $-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、または  
        $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$

(式中、 $m$ 及び $n$ は同一または異なって、それぞれ 0 または 1～5 の整数を示す。 $R^4$ は水素を示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を示し、

- 20     $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイルまたはアルコシアルキルオキシを示し、

$R$ はジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ～ (c) を示す



(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1～4の整数を示す。

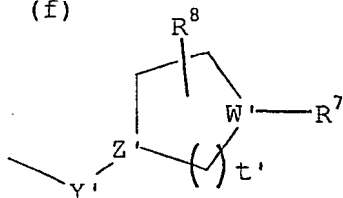
5 tは0～3の整数を示す。

uは1～3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

10 R<sup>6</sup>は水素、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式(f)を示す。

(f)



15 (式中、Y'は前記Yと同義である。

Z'は窒素原子を示す。

W'はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t'は1～3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを

20 示すことができる。

R<sup>7</sup>は水素またはアルキルを示す；但し、W'が酸素原子である場合には存在しない。

R<sup>8</sup>は水素を示す。))；

但し、Xが窒素原子を示す場合、Rは上記式(b)を示す

25 ことを特徴とする上記1.の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それら

の医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

10. (1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(2) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-2H-  
5 イソキノリン-1-オン、  
(3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(4) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-  
イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (7) 3-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-2H-イソ  
キノリン-1-オン、  
(8) 3-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン、  
(9) 3-(4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-  
15 2H-イソキノリン-1-オン、  
(10) 3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(11) 5-メチル-3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、  
20 (12) 5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-  
イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(13) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-5-  
メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(14) 5-メチル-3-(4-モルホリノ)-2H-イソキノ  
25 リン-1-オン、  
(17) 3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-メ  
チル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(18) 5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)

- 2 H-イソキノリン-1-オン、  
(19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(20) 5-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
5 — 2 H-イソキノリン-1-オン、  
(21) 5-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(22) 5-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
10 (23) 8-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(24) 7-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(25) 7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
15 (28) 5-フルオロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(29) 5-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
20 (30) 6-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(31) 7-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(32) 5-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
25 (33) 5-フルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(34) 6-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)

- ー 2 H-イソキノリン-1-オン、  
(35) 3-(4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル)-6-メチル-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(36) 8-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
5 ー 2 H-イソキノリン-1-オン、  
(37) 7-ブロモ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(38) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-ニトロ-2 H-イソキノリン-1-オン、  
10 (39) 5-アミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン 1 水付加物、  
(41) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-8-メチル-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(43) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-7-メチル-1 H-イソキノリン-1-オン、  
15 (62) 3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル}-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(63) 3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル}-2 H-イソキノリン-1-オン、  
20 (65) 3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル}-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(66) 3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル) ペンチル] ピペラジン-1-イル}-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(69) 5-メチル-3-[4-(4-モルホリノ) ピペリジン-1-イル]  
25 ー 2 H-イソキノリン-1-オン、  
(70) 5-メチル-3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル}-2 H-イソキノリン-1-オン、

- (71) 5-メチル-3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (72) 5-メチル-3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル)ペンチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (73) 5-メチル-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (74) 5-メチル-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (75) 5-メチル-3-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブチル)ピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (76) 7-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (77) 5-クロロ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (78) 5-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (80) 5-クロロ-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (81) 3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、
- (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-

- 1-オン1/5水付加物、  
(83) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (93) 3-(ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(95) 5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (97) 4-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、  
(98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、  
(99) 4-(4-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
15 (100) 4-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(106) 5-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (107) 5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(110) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、  
25 (112) 6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン、  
(114) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ[f]

- イソキノリン-1-オン、  
(115) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベンズ[f]イソキノリン-1-オン、  
(116) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]  
5 イソキノリン-1-オン、  
(117) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン、  
(120) 8-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
10 (121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
(123) 8-メトキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(137) 8-メチル-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサ  
15 ン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(138) 2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
(139) 2-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メチル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
20 (144) 8-メチル-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(145) 8-メチル-2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(146) 8-メチル-2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)  
25 -3H-キナゾリン-4-オン、  
(147) 3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサ-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび  
(148) 3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロ



ピル) - 2H-イソキノリン-1-オン

から選ばれる上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

11. (151) (R) - 3 - (2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (152) (S) - 3 - (2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (153) 3 - (3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (154) 3 - (3-エトキシカルボニル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (155) 3 - (3-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (156) (S) - 3 - (3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (157) (R) - 3 - (3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (158) 3 - (1-メチルピペリジン-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (159) 8-メチル-2 - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、
- (162) 3 - (3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (163) 4 - (4-メチルフェニル) - 3 - (1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (164) 4 - (4-フルオロフェニル) - 3 - (1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (165) 8-メチル-2 - (2-ピペリジノエチル) - 3H-キナゾリン

- 4—オン、  
(166) 8—メチル—2—[2—(モルホリン—4—イル) エチル]—3  
H—キナゾリン—4—オン、  
(167) 4—(2—メトキシフェニル)—3—(1—メチルピペリジン—  
5 4—イル)—2H—イソキノリン—1—オン、  
(168) 4—(3—メチルフェニル)—3—(1—メチルピペリジン—4  
—イル)—2H—イソキノリン—1—オン、  
(169) 4—(2—メチルフェニル)—3—(1—メチルピペリジン—4  
—イル)—2H—イソキノリン—1—オン、  
10 (170) 4—(3—メトキシフェニル)—3—(1—メチルピペリジン—  
4—イル)—2H—イソキノリン—1—オン、  
(171) 5—メトキシメチルオキシ—3—(1—メチルピペリジン—4—  
イル)—2H—イソキノリン—1—オン、  
(173) 8—メチル—2—[5—(ジエチルアミノ) ペンチル]—3H—  
15 キナゾリン—4—オン、  
(175) 8—メチル—2—[4—(ジメチルアミノ) ブチル]—3H—キ  
ナゾリン—4—オン、  
(176) 8—メチル—2—[3—(ピロリジン—1—イル) プロピル]—  
3H—キナゾリン—4—オン、  
20 (177) 7—(1—メチルピペリジン—4—イル)—6H—1, 6—ナフ  
チリジン—5—オン1/10水付加物、  
(178) 5—メチル—3—(1—メチルピペリジン—4—イル)—2H—  
イソキノリン—1—オン、  
(179) 4—メチル—3—(1—メチルピペリジン—4—イル)—2H—  
25 イソキノリン—1—オン、  
(180) 5—(ジメチルアミノ)—3—(1—メチルピペリジン—4—イ  
ル)—2H—イソキノリン—1—オン、  
(181) 5—アミノ—3—(1—メチルピペリジン—4—イル)—2H—

- イソキノリン-1-オン、  
(182) 4-(2-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(183) 7-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
5 イソキノリン-1-オン、  
(184) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、  
(185) 5-メトキシメチルオキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(187) 5-メトキシメチルオキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(188) 5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-イ  
15 ソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(190) 3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (191) 3-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(192) 3-(1-メチルピペリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(193) 3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-5  
25 -イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(194) 3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(195) 3-(4-エチル-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)

- 2H-イソキノリン-1-オン、  
(196) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-プロピルピペラジン-1-イル) — 2H-イソキノリン-1-オン、  
(197) 3-(4-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル) — 2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (198) 5-ブromo-3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル) — 2H-イソキノリン-1-オン、  
(199) 5-ブromo-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) — 2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (200) 3-(4-ピペリジノピペリジン-1-イル) — 2H-イソキノリン-1-オン、  
(201) 3-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル) — 2H-イソキノリン-1-オン、  
(202) 3-(3-(ジメチルカルバモイル) ピペリジン-1-イル) —  
15 2H-イソキノリン-1-オン、  
(203) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-イソブチルピペラジン-1-イル) — 2H-イソキノリン-1-オン、  
(204) 3-[4-(ジメチルアミノ) ブチル] — 2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (205) 5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) — 2H-イソキノリン-1-オン、  
(206) 3-(3-(ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル) — 2H-イソキノリン-1-オン、  
(207) 6-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) — 2H-  
25 イソキノリン-1-オン、  
(208) 7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) — 2H-イソキノリン-1-オン、  
(209) 8-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) — 2H-

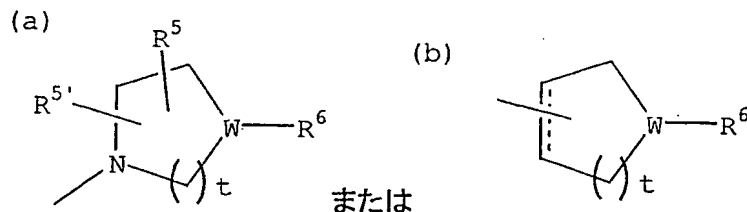
- イソキノリン-1-オン、  
(210) 7-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(211) 7-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2  
5 H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(213) 3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (214) 5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(216) 3-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(217) 5-ヒドロキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)  
15 -2H-イソキノリン-1-オン、  
(218) 5-メチル-3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(219) 3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (220) 3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(221) 5-メチル-3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(222) 5-メチル-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル-1  
25 -イル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(223) 1,5-ジヒドロ-6-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-オン、  
(224) N,N-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-

- 2H-1-オキシイソキノリン-5-カルボキサミド1/4水付加物、  
 (225) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2  
 H-イソキノリン-1-オン3/4水付加物、  
 (226) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2  
 5 H-イソキノリン-1-オン1/2水付加物、  
 (227) 3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2H-1-オキシイ  
 ソキノリン-5-カルボン酸塩酸塩、  
 (228) 5-メチル-3-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-  
 2H-イソキノリン-1-オン、  
 10 (229) 3-(ジメチルアミノ)メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (230) 3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-イソ  
 キノリン-1-オン、  
 (231) 3-(ピペリジノメチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (232) 3-[(モルホリン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-  
 15 1-オン、  
 (233) 3-[(ホモピペリジン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリ  
 ン-1-オン、  
 (234) 3-[3-(ホモピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イ  
 ソキノリン-1-オン、  
 20 (235) 3-(1-スルファモイルピペリジン-4-イル)-5-メチル  
 -2H-イソキノリン-1-オン1/4水付加物、  
 (236) 3-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-5-メ  
 チル-2H-イソキノリン-1-オン1/10水付加物、  
 (237) 3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-  
 25 イソキノリン-1-オン、  
 (238) 3-(1-(メタンスルホニルアミノ)ピペリジン-4-イル)  
 -5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (239) 3-(1-トリフルオロアセトアミノピペリジン-4-イル)-

- 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (240) 3-[2-(ホモピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (241) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)  
 5-2-(ジメチルアミノ)アセタミド、  
 (243) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド、  
 (244) 3-(1-ジメチルアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 10 (245) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド、  
 (246) N-(2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド、  
 (247) 3-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)-2H-  
 15 イソキノリン-1-オン、  
 (248) 5-メチル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、および  
 (249) 3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン  
 20 から選ばれる上記1.の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。  
 12. 一般式(I)において、  
 点線部分が二重結合を示し、  
 環Arがベンゼン環を示し、  
 25 Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子あるいは窒素原子を示し、  
 Yが $-(CH_2)_m-$ (式中、mは0または1~10の整数を示す)を示し、  
 $R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキ

シまたはアミノを示し、

Rがジアルキルアミノを示すか、あるいは下記式(a)または(b)を示す



5

(式中、点線部分が単結合を示す。

WがCHまたは窒素原子を示す。

tが0～3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>が同一または異なって、それぞれヒドロキシルアルキルを示す。

10 R<sup>6</sup>が水素、アルキルまたはジアルキルアミノを示す。)

ことを特徴とする上記1.の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

13. 一般式(I)において、

点線部分が二重結合を示し、

15 環Arがベンゼン環を示し、

Xがハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

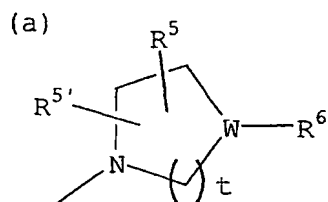
Yが—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—(式中、mが0または1～3の整数を示す)を示し、

20 R<sup>1</sup>がアルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

R<sup>2</sup>が水素を示し、

Rがジアルキルアミノ、下記式(a)、





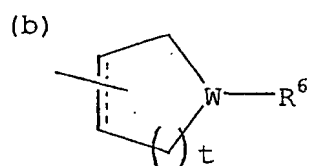
(式中、WがCHまたは窒素原子を示す。

tが1または2の整数を示す。

R<sup>5</sup>がヒドロキシアルキルを示し、R<sup>5'</sup>は水素を示す。

5 R<sup>6</sup>が水素、アルキルまたはジアルキルアミノを示す。)

または下記式 (b) を示す



(式中、点線部分が単結合を示す。

Wが窒素原子を示す。

10 tが2の整数を示す。

R<sup>6</sup>がアルキルを示す。)

ことを特徴とする上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

14. (1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2

15 H-イソキノリン-1-オン、

(3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、

(4) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、

20 (12) 5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、

(19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イ

- ル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、  
 (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル) - 5-メチル  
 5 - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、  
 (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オンおよび  
 10 (121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン  
 から選ばれる上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。  
 15. (156) (S) - 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラ  
 15 ジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 20 (186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル) - 2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
 (189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル) - 2H-イソキノリン-1-オン、および  
 (212) (S) - 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1  
 25 -イル) - 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン  
 から選ばれる上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。  
 16. (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノ

ノリンー１－オン１／５水付加物、

(90) 3－(3－(ジメチルアミノ)プロピル)－５－メチル  
－２Ｈ－イソキノリンー１－オンおよび

(108) 5－ヒドロキシ－３－(１－メチルピペリジン－４－  
5 イル)－２Ｈ－イソキノリンー１－オン

から選ばれる上記１．の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

17. 一般式(I)において、

点線部分が二重結合を示し、

10 環Arがベンゼン環を示し、

Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、  
あるいは窒素原子を示し、

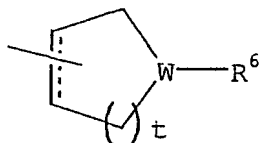
Yが $-(CH_2)_m-$ (式中、mは0または1～10の整数を示す)を示し、

$R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキ

15 シまたはアミノを示し、

Rがジアルキルアミノまたは下記式(b)を示す

(b)



(式中、点線部分が単結合を示す。

20 WがCHまたは窒素原子を示す。

tが0～3の整数を示す。

$R^6$ が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)

ことを特徴とする上記１．の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

25 18. 一般式(I)において、

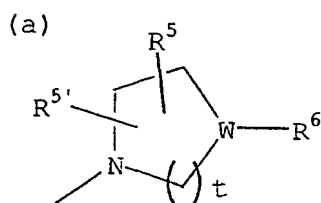
点線部分が二重結合を示し、

環A r がベンゼン環を示し、

Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、  
あるいは窒素原子を示し、

- 5 Yが $-(CH_2)_m-$  (式中、mは0または1～10の整数を示す)を示し、  
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシ  
またはアミノを示し、

Rがジアルキルアミノまたは下記式(a)を示す



- 10 (式中、WがCHまたは窒素原子を示す。

tが0～3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

R<sup>6</sup>が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)

ことを特徴とする上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それら

- 15 の医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

19. (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、

(108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび

- 20 (121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

から選ばれる上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

20. (156) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、および
- 25

(2 1 2) (S) - 3 - (3 - ヒドロキシメチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

から選ばれる上記 1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

5 2 1. 一般式 (I) において、

点線部分が二重結合を示し、

環 Ar がベンゼン環を示し、

X が置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、または窒素原子を示し、

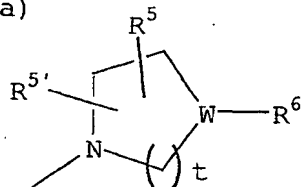
10 Y が  $-(CH_2)_m-$  (式中、m は 0 または 1 ~ 10 の整数を示す) を示し、

$R^1$  がアルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

$R^2$  が水素を示し、

R がジアルキルアミノ、または下記式 (a) を示す

(a)



15 (式中、W が CH または窒素原子を示す。

t が 0 ~ 3 の整数を示す。

$R^5$  及び  $R^{5'}$  が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

$R^6$  が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)

ことを特徴とする上記 1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それら

20 の医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

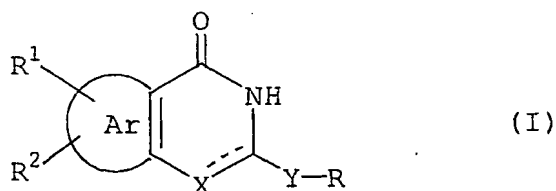
2 2. (1) 5 - メチル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2

H - イソキノリン - 1 - オンである上記 1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

25 2 3. 上記 1. から 2 2. のいずれかに記載の縮合ヘテロ環化合物、その

光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有する医薬。

#### 24. 一般式 (I)



- 5 [式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

- 10 Yは

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N(R<sup>4</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- 15 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結

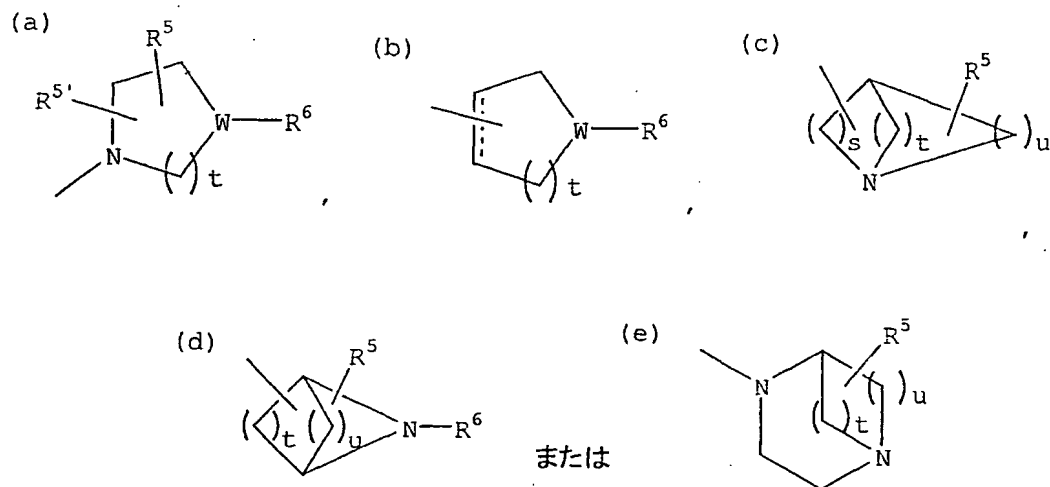
- 20 合する。)を示す。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシル

25 アミノ、チオール、アルキルチオ、アルコシカルボニルアミノ、スルファ

モイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (e) を示す。



5

(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

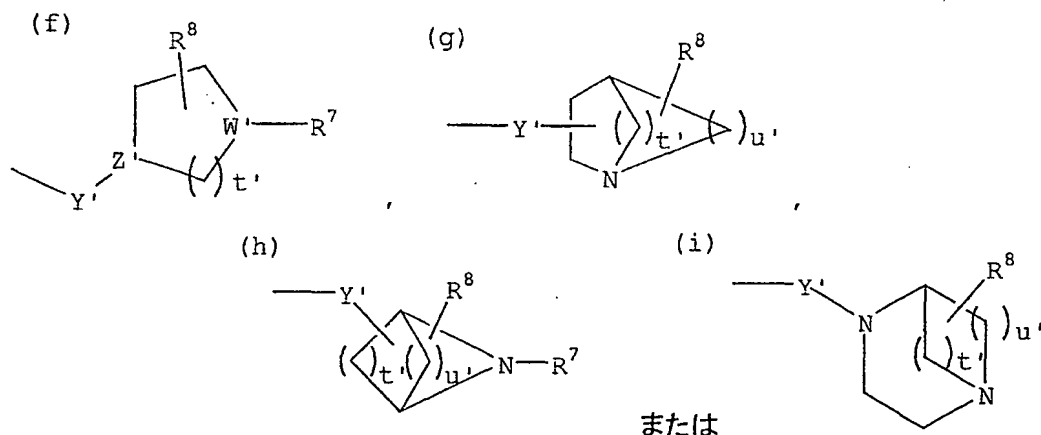
s は 1 ~ 4 の整数を示す。

10 t は 0 ~ 3 の整数を示す。

u は 1 ~ 3 の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

15 R<sup>6</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリーールアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式 (f) ~ (i) を示す。



(式中、Y' は前記Yと同義である。

Z' はCHまたは窒素原子を示す。

5 W' はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t' は1～3の整数を示す。

u' は1～3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを示すことができる。

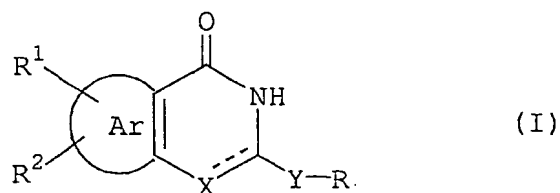
10 R<sup>7</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

R<sup>8</sup>は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。))]

15 により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有することを特徴とする、ポリ(ADP-リボース)合成酵素の機能亢進に起因する疾患の予防および/または治療薬。

25. 一般式(I)





[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。]

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

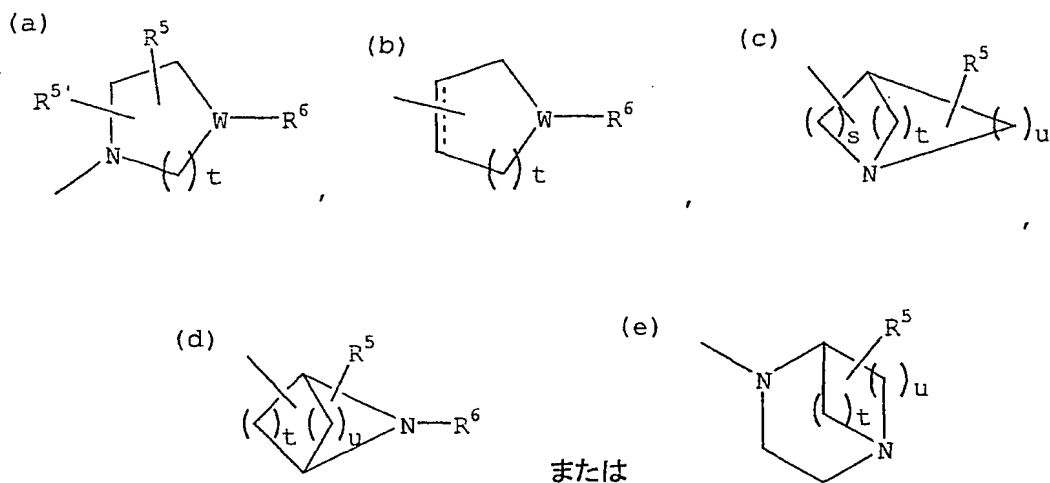
Yは

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- 10 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N(R<sup>4</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示す。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモイルを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(e)を示す。



(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。)

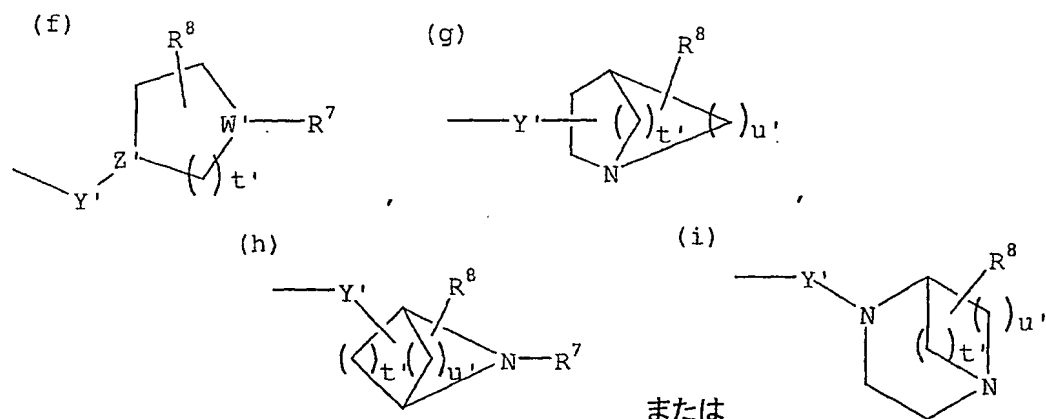
5 WはCHまたは窒素原子を示す。

s は 1 ～ 3 の整数を示す。

t は 0 ～ 3 の整数を示す。

u は 1 ～ 3 の整数を示す。

- R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。
- R<sup>6</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリーアルキル、スルファモイル、またはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式
- 15 (f) ～ (i) を示す。



(式中、Y' は前記Yと同義である。

Z' はCHまたは窒素原子を示す。

W' はCHまたは窒素原子を示す。

5    t' は1～3の整数を示す。

u' は1～3の整数を示す。

R<sup>7</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す。

10    R<sup>8</sup>は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。))

但し、(1) Yが $-(CH_2)_m-$  ( $m=0$ ) を示し、かつRが4-メチルピペラジン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イルを示す場合、R<sup>1</sup>はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、

15    ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモイルを示し、(2) Xが窒素原子を示し、かつYが $-(CH_2)_m-$  ( $m=$

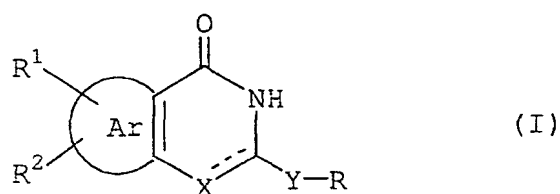
20    0) を示す場合、Rは式(b)～(d)のいずれかを示し、ZはCHを示す。]により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容

される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有することを特徴とする、ポリ(ADP-リボース)合成酵素の機能亢進に起因する疾患の予防および／または治療薬。

26. 脳梗塞に用いられる上記24. または25. の予防および／または治療薬。

27. 脳梗塞急性期に用いられる上記24. から26. のいずれかの予防および／または治療薬。

28. 一般式(I)



10 [式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

15 Yは

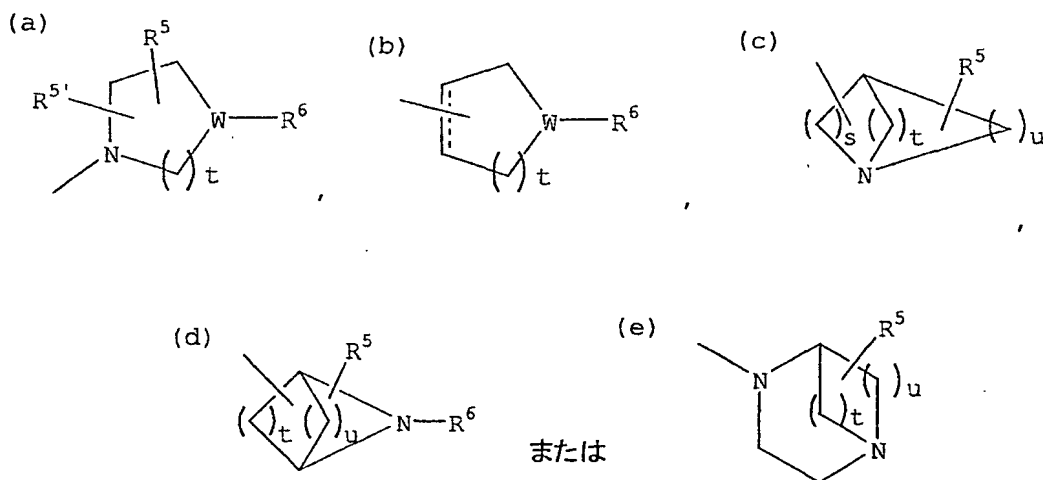
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N(R<sup>4</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- 20 —(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結

25 合する。)を示す。

- $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイルまたはアルコシアルキルオキシを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (e) を示す。



10

(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。)

WはCHまたは窒素原子を示す。

s は 1 ~ 4 の整数を示す。

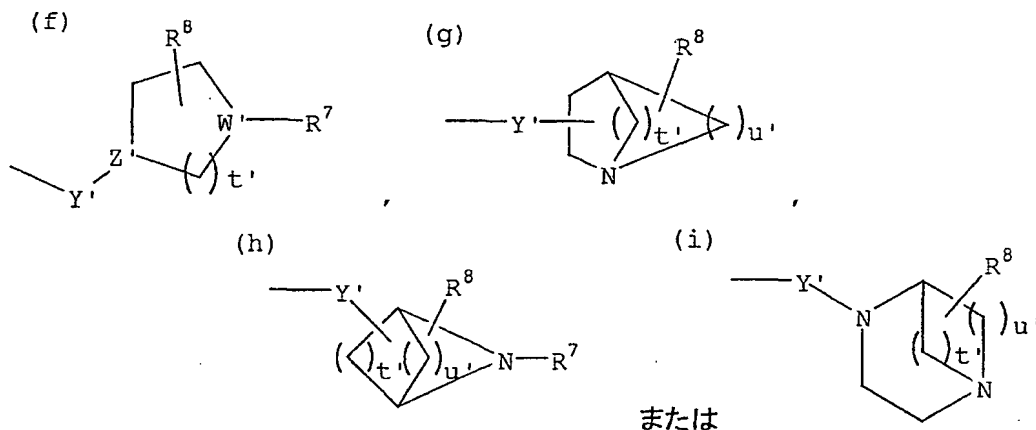
- 15 t は 0 ~ 3 の整数を示す。

u は 1 ~ 3 の整数を示す。

$R^5$ 及び $R^{5'}$ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは $R^5$ と $R^{5'}$ が一緒になってケトンを示す。

- 20  $R^6$ は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、

アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリアルアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式 (f) ~ (i) を示す。



5

(式中、Y' は前記 Y と同義である。

Z' は CH または窒素原子を示す。

W' は CH、窒素原子または酸素原子を示す。

10 t' は 1 ~ 3 の整数を示す。

u' は 1 ~ 3 の整数を示す。

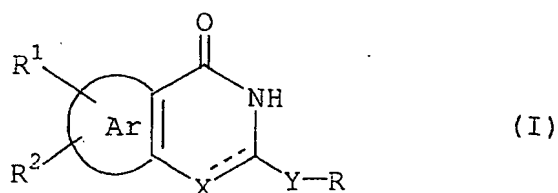
但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup> はヒドロキシアルキルを示すことができる。

R<sup>7</sup> は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、  
15 アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

R<sup>8</sup> は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。))] ]

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容  
20 される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有するポリ (ADP-  
ーリボース) 合成酵素阻害剤。

## 29. 一般式 (I)



[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。]

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

- 5 Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

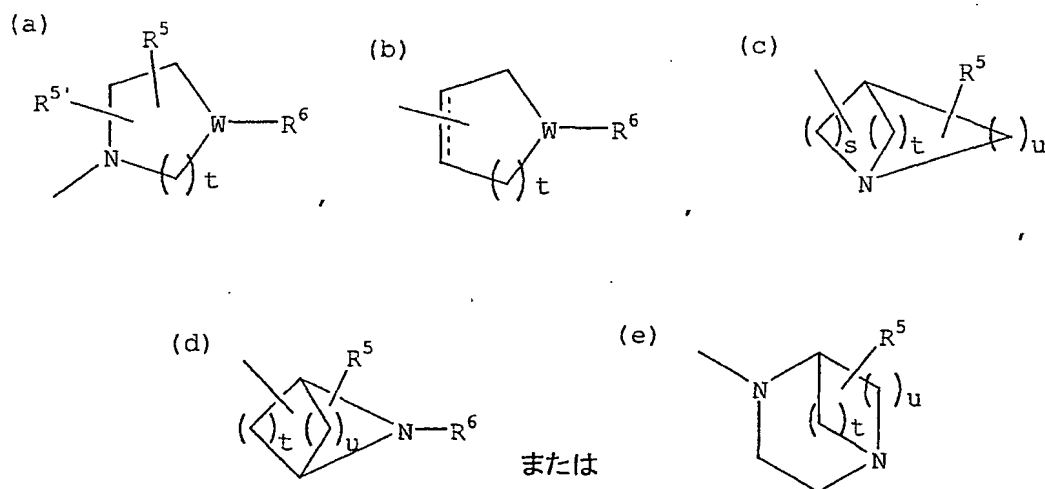
Yは

- 10  $-(CH_2)_m-$ 、  
 $-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、  
 $-(CH_2)_m-CO-N(R^4)-(CH_2)_n-$ 、  
 $-(CH_2)_m-CO-O-(CH_2)_n-$ 、または  
 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$

- (式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数  
 15 を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を示す。

- R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、  
 アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニト  
 ロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキル  
 20 カルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシル  
 アミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファ  
 モイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモ  
 イルを示す。

- Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたは  
 25 チオモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(e)を示す。



(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

5 s は 1 ～ 3 の整数を示す。

t は 0 ～ 3 の整数を示す。

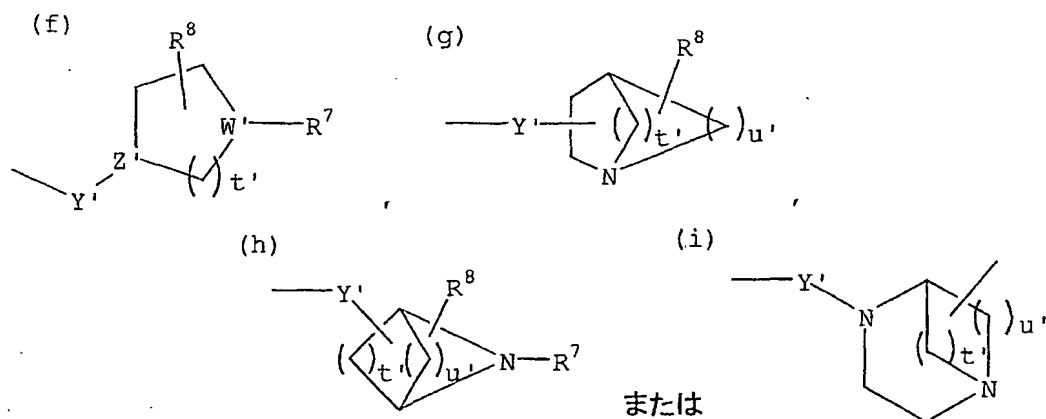
u は 1 ～ 3 の整数を示す。

R<sup>5</sup> 及び R<sup>5'</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは R<sup>5</sup> と R<sup>5'</sup> が一緒になってケトンを示す。

R<sup>6</sup> は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式

15 (f) ～ (i) を示す。





(式中、Y' は前記Yと同義である。

Z' はCHまたは窒素原子を示す。

W' はCHまたは窒素原子を示す。

5 t' は1～3の整数を示す。

u' は1～3の整数を示す。

R<sup>7</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す。

10 R<sup>8</sup>は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。))

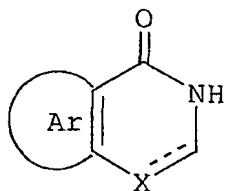
但し、(1) Yが $-(CH_2)_m-$  ( $m=0$ )を示し、かつRが4-メチルピペラジーン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イルを示す場合、R<sup>1</sup>はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、

15 ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモイルを示し、(2) Xが窒素原子を示し、かつYが $-(CH_2)_m-$  ( $m=0$ )を示す場合、Rは上記式(b)～(d)のいずれかを示し、ZはCHを示す。]

20

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有するポリ（ADP-リボース）合成酵素阻害剤。

5 本明細書における「母核」とは



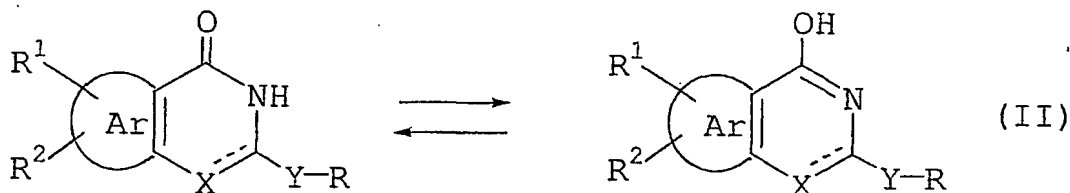
で表される部分である。また、「点線部分」とは、



10 で表される部分であり、すなわち点線で表された結合と実線で表された結合とからなる。「点線部分が2重結合」とは点線で表された結合が単結合であることを指し、「点線部分が単結合」とは点線で表された結合が存在しないことを指す。

また、本願明細書中、「チオール」とは-SH基のことである。

15 一般式（I）の化合物は下記式（II）のように互変異性体の形態を取りうる。本発明では両互変異性体も含有する。



上記一般式（I）における各基の具体例は次の通りである。

20 環Arにおける芳香族複素環とはその環内に異原子として1～2個の窒素、酸素、硫黄を有する5員環または6員環の芳香環を示し、ピリジン、フラン、チオフェン、ピリミジン、オキサゾール、チアゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、ピラゾールなどが挙げられ、中でもピリジン、チオフェン、

ピラゾールが好ましい。

$R^1$ および $R^2$ における置換基の具体例は次のとおりであり、環Arの任意の炭素原子上に置換される。

- (1) ハロゲン：フッ素、塩素、臭素、ヨウ素であり、中でもフッ素、塩素、  
5 臭素が好ましい。
- (2) アルキル：炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであり、  
例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第  
3級ブチルなどが挙げられ、中でもメチルが好ましい。
- (3) アルコキシ：炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルキルと酸素  
10 原子とから構成されるアルコキシであり、例えばメトキシ、エトキシ、プロ  
ポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどが挙げられ、中  
でもメトキシが好ましい。
- (4) ハロアルキル：1または2以上のハロゲン原子で置換された炭素数1  
～4の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであり、ハロゲン原子としては上記  
15 (1)と同様なものが挙げられ、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、  
トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2,  
2, 2-トリフルオロエチルなどが挙げられ、中でもトリフルオロメチルが  
好ましい。
- (5) ヒドロキシ。
- 20 (6) アミノ。
- (7) ジアルキルアミノ：アルキル部は同一または異なって、独立に炭素数  
1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであるジアルキルアミノであり、  
アルキル部は環を形成しても良い。例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、  
N-メチル-N-エチルアミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-  
25 イル等が挙げられ、中でもジメチルアミノが好ましい。
- (8) ニトロ。
- (9) シアノ。
- (10) アシル：直鎖状または分岐鎖状のアルキルとカルボニルから構成さ

れる、総炭素数が1～4であるアシルであり、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、2-メチルプロピオニル、ブチリルなどが挙げられる。

(11) カルボキシ。

(12) エステル：炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシとカルボニルから構成されるエステルであり、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

(13) カルバモイル。

(14-1) N-アルキルカルバモイル：炭素数1～4であるモノアルキルアミノとカルボニルから構成されるN-アルキルカルバモイルであり、例えばN-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイルなどが挙げられる。

(14-2) N, N-ジアルキルカルバモイル：ジアルキルアミノ（上記(7)と同義）とカルボニルから構成されるN, N-ジアルキルカルバモイルであり、例えばN, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイルなどが挙げられる。

(15-1) アシルアミノ：アシル（上記(10)と同義）とアミノから構成されるアシルアミノであり、例えばホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなどが挙げられる。

(15-2) ジアシルアミノ：2つのアシル（上記(10)と同義）とアミノから構成されるジアシルアミノであり、アシル部は独立しており、同一でも異なってもよく、例えばN, N-ジアセチルアミノ、N, N-ジプロピオニルアミノ、N, N-ジブチリルアミノなどが挙げられる。

(16) チオール。

(17) アルキルチオ：炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルキルと硫黄原子とから構成されるアルキルチオであり、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなどが挙げられ、中でもメチルチオが好ま

しい。

(18) アルコキシカルボニルアミノ：エステル（上記（12）と同義）とアミノから構成されるアルコキシカルボニルアミノであり、例えばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノなどが挙げられる。

(19) スルファモイル。

(20-1) N-アルキルスルファモイル：アルキル部が上記（2）と同義であるモノアルキルアミノとスルホンから構成されるN-アルキルスルファモイルであり、例えばN-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイルなどが挙げられる。

(20-2) N, N-ジアルキルスルファモイル：ジアルキルアミノ（上記（7）と同義）とスルホンから構成されるN, N-ジアルキルスルファモイルであり、例えばN, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファモイルなどが挙げられる。

(21) アルコキシアルキルオキシ：アルコキシ、アルキルおよび酸素から構成されるアルコキシアルキルオキシであり、アルコキシおよびアルキルはそれぞれ、前記（3）および（2）と同義であり、例えばメトキシメチルオキシ、エトキシメチルオキシなどが挙げられ、中でもメトキシメチルオキシが好ましい。

Xにおける置換基を説明する。アルキルとしては $R^1$ におけるアルキルと同様のものを挙げることができ、中でもメチルが好ましい。芳香族複素環基としては環A<sub>r</sub>における芳香族複素環と同様のものの一価の基を挙げるができる。フェニル及び芳香族複素環基に置換していてもよい置換基としては $R^1$ および $R^2$ と同様のものを挙げることができ、中でもアルキル（好ましくはメチル）、ハロゲン（好ましくは塩素、フッ素）、アルコキシ（好ましくはメトキシ）が好ましい。

R<sup>4</sup>におけるアルキルとしてはR<sup>1</sup>におけるアルキルと同様のものを挙げる  
ことができる。

Rにおけるモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノとしては、それぞれR<sup>1</sup>  
におけるアルキルで置換されたアミノ、R<sup>1</sup>におけるジアルキルアミノと同様  
5 のものを挙げることができ、ジアルキルアミノの具体例としては、ジメチル  
アミノ、ジエチルアミノが好ましい。

R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>における種々の置換基または置換基の構成要素である、アル  
キルおよびアルコキシとしては、前記と同様のもの（例えばR<sup>1</sup>のそれ）が挙  
げられ、ヒドロキシアルキルとしては、ヒドロキシメチルが好ましく、ジ  
10 ルキルカルバモイルとしては、ジメチルカルバモイルが好ましく、ジアルキ  
ルアミノアルキルとしてはジメチルアミノメチルが好ましく、アルコキシカル  
ボニルとしては、エトキシカルボニルが好ましい。

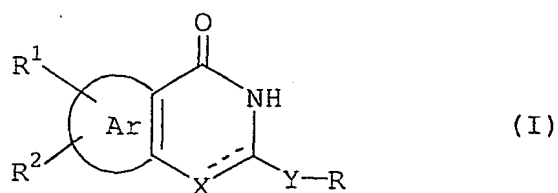
R<sup>6</sup>における置換基を説明する。モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、  
アルキル、アルコキシカルボニル、アシルとしては、前述のモノアルキルア  
15 ミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル（上記（12）  
と同義）、アシルと同様のものを挙げるができ、アルキルとしては、メチ  
ル、エチル、プロピル、イソブチルが好ましく、ジアルキルアミノとしては、  
ジメチルアミノが好ましく、アルコキシカルボニルとしては、エトキシカル  
ボニルが好ましい。アシルアミノとしてはホルミルアミノ、アセチルアミノ、  
20 プロピオニルアミノ、2-メチルプロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど  
から選ばれる炭素数1~4のアシルとアミノ基から構成される基を挙げるこ  
とができる。アシル部に置換基を有していてもよく、好ましくはハロゲン（特  
に、フッ素）が挙げられ、例えばトリフルオロアセチルアミノが挙げられる。

アルキルスルホニルは、上記（2）と同義であるアルキルとスルホニルから  
25 構成されるアルキルスルホニルであり、例えばメタンスルホニルが好ましい。  
アルキルスルホニルアミノとしては、前記アルキルスルホニルとアミノから  
構成されるアルキルスルホニルアミノであり、例えば、メチルスルホニルア  
ミノ、エチルスルホニルアミノ等が挙げられ、中でもメチルスルホニルアミ

- ノが好ましい。置換基を有していてもよいベンゾイルアミノにおける置換基としては $R^1$ における置換基と同様のものを挙げるができる。アリアルアルキルとしては、例えばベンジル、フェネチル等が挙げられ、中でもベンジルが好ましい。式(a)がピペラジンを示す場合の $R^6$ は、ヒドロキシアルキ
- 5 ルを示すことができ、ヒドロキシアルキルとしてはヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、4-ヒドロキシブチルなどの炭素数1~4の直鎖または分岐鎖状アルキルと水酸基から構成される基を挙げることができ、中でもヒドロキシエチルが好ましい。
- 10  $R^7$ における種々の置換基または置換基の構成要素であるアルキルおよびアシルとしては、前記と同義のものが挙げられ、中でも、アルキルとしては、メチルが好ましい。置換基を有していてもよいベンゾイルアミノにおける置換基としては $R^1$ における置換基と同様のものを挙げるができる。
- $R^8$ におけるアルキルとしては、前記と同義のものが挙げられる。

15

一般式 (I)



[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。]

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

- 20 Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

Yは

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- 25 —(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、

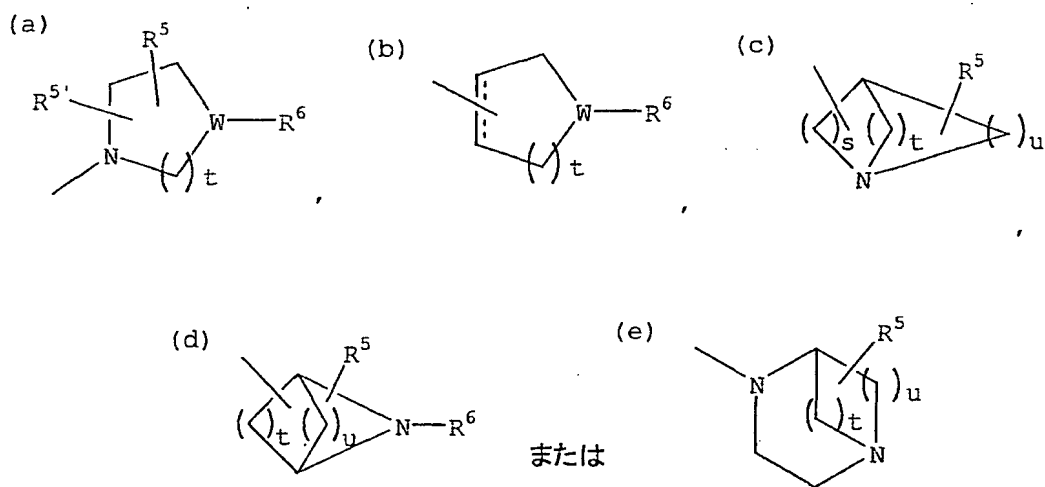
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N(R<sup>4</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または

5      — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示す。

- R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、
- 10 アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイル
- 15 またはアルコキシアルキルオキシを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(e)を示す。



- 20 (式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。



WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1～4の整数を示す。

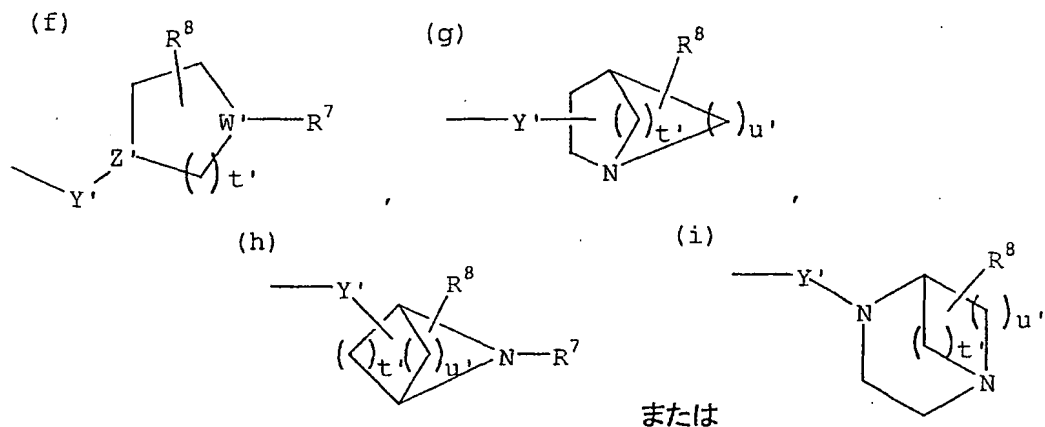
tは0～3の整数を示す。

uは1～3の整数を示す。

- 5  $R^5$ 及び $R^{5'}$ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは $R^5$ と $R^{5'}$ が一緒になってケトンを示す。

$R^6$ は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換

- 10 基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式(f)～(i)を示す。



- 15 (式中、 $Y'$ は前記Yと同義である。

$Z'$ はCHまたは窒素原子を示す。

$W'$ はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

$t'$ は1～3の整数を示す。

$u'$ は1～3の整数を示す。

- 20 但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、 $R^6$ はヒドロキシアルキルを示すことができる。

$R^7$ は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す；但し、 $W'$ が酸素原子である場合には存在しない。

5  $R^8$ は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。))]

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物およびそれらの水付加物（以下、これらを特に区別しない限り、まとめて縮合ヘテロ環化合物と略する）は、高いPARP阻害作用を示し、ポリ（ADP-リボース）合成酵素の機能亢進に起因する疾患の予防および／または治療薬として有用であり、中でも脳梗塞（急性期）に用いることができる。また、縮合ヘテロ環化合物はポリ（ADP-リボース）合成酵素阻害剤としても有用である。

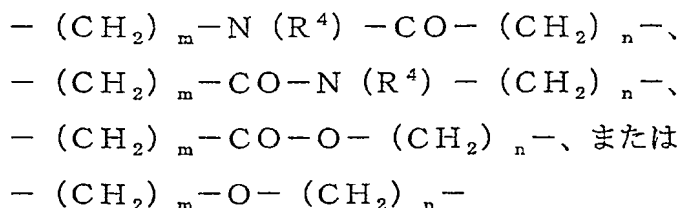
縮合ヘテロ環化合物において、(1) Xが無置換の炭素原子を示し、環Arがベンゼン環を示し、Yが $-(CH_2)_m-$  ( $m=0$ )を示し、かつRがモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ピペリジニル、3-メチル-1-ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルを示す場合、 $R^1$ はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモイルを示し、(2) Xが窒素原子を示し、かつYが $-(CH_2)_m-$  ( $m=0$ )を示す場合、Rは上記式

25 (b) ~ (d) のいずれかを示す化合物は新規化合物である。

縮合ヘテロ環化合物の態様として、例えば、一般式(I)中、

[1] Yが

$-(CH_2)_m-$



- 5 (式中、 $m$ 及び $n$ が同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。 $\text{R}^4$ が水素またはアルキルを示す。但し、 $-(\text{CH}_2)_m-$ が母核と結合する。)を示し、

- $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニト  
10 ロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、 $\text{N}$ -アルキルカルバモイル、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、 $\text{N}$ -アルキルスルファモイルまたは $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジアルキルスルファモイルを示し、

- 15  $s$ が1～4の整数を示し、

$\text{W}'$ がCHまたは窒素原子を示し、

- かつ、(1)  $\text{Y}$ が $-(\text{CH}_2)_m-$  ( $m=0$ )を示し、かつ $\text{R}$ が4-メチルピ  
ペラジン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-ヒ  
ドロキシエチル)ピペラジン-1-イルを示す場合、 $\text{R}^1$ はハロゲン、アルキ  
20 ル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、 $\text{N}$ -アルキルカルバモイル、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、 $\text{N}$ -アルキルスルファモイルまたは $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジアルキルスル  
25 ファモイルを示し、(2)  $\text{X}$ が窒素原子を示し、かつ $\text{Y}$ が $-(\text{CH}_2)_m-$  ( $m=0$ )を示す場合、 $\text{R}$ は式(b)～(d)のいずれかを示し、 $\text{Z}$ はCHを示し、  
(3) 上記式(a)がピペラジンを示す場合、 $\text{R}^6$ はヒドロキシアルキルを示さない化合物；

[2] Xがアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子を示す化合物；

- [3] R<sup>1</sup>がハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、  
 5 アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示し、  
 10 R<sup>2</sup>が水素を示す化合物などが挙げられる。

好ましい縮合ヘテロ環化合物として、例えば、一般式 (I) 中、

[A] 点線部分が単結合または二重結合を示し、

環 Ar がベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示し、

- Xがアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、  
 15 Yが

— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N (R<sup>4</sup>) —CO— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または

— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

- 20 (式中、m及びnが同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>が水素を示す。但し、— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示し、

- R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイル、アルキルチオ  
 25 またはアルコキシアルキルオキシを示し、

Rがジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは上記式 (a) ~ (d)

(式中、点線部分が単結合または二重結合を示す。

WがCHまたは窒素原子を示す。

s が 1 ～ 4 の整数を示す。

t が 0 ～ 3 の整数を示す。

5 u が 1 ～ 3 の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup> が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

R<sup>6</sup>が水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、  
10 アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは上記式 (f)

(式中、Y' が前記Yと同義である。

Z' がCHまたは窒素原子を示す。

W' がCH、窒素原子または酸素原子を示す。

15 t' が 1 ～ 3 の整数を示す。

但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>がヒドロキシアルキルを示すことができる。

R<sup>7</sup>が水素またはアルキルを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

20 R<sup>8</sup>が水素を示す。)) を示す化合物が挙げられ、

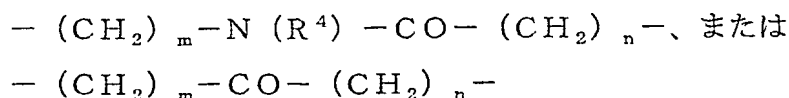
[B] 点線部分が単結合または二重結合を示し、

環Arがベンゼン環、ナフタレン環、またはピリジン、ピラゾールおよびチオフェンから選ばれる芳香族複素環を示し、

Xがアルキルまたはハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より  
25 選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、  
あるいは窒素原子を示し、

Yが

— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、



(式中、 $m$ 及び $n$ が同一または異なって、それぞれ0または1～5の整数を示す。 $\text{R}^4$ が水素を示す。但し、 $-(\text{CH}_2)_m-$ が母核と結合する。)を示し、

- 5  $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイル、アルキルチオまたはアルコキシアルキルオキシを示し、

$\text{R}$ がジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは上記式 (a)

10  $\sim$  (d)

(式中、点線部分が単結合または二重結合を示す。

$\text{W}$ がCHまたは窒素原子を示す。

$s$ が1～4の整数を示す。

$t$ が0～3の整数を示す。

- 15  $u$ が1～3の整数を示す。

$\text{R}^5$ 及び $\text{R}^{5'}$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは $\text{R}^5$ と $\text{R}^{5'}$ が一緒になってケトンを示す。

- 20  $\text{R}^6$ が水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは上記式 (f)

(式中、 $\text{Y}'$ が前記 $\text{Y}$ と同義である。

$\text{Z}'$ が窒素原子を示す。

$\text{W}'$ がCH、窒素原子または酸素原子を示す。

- 25  $t'$ が1～3の整数を示す。

但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、 $\text{R}^6$ がヒドロキシアルキルを示すことができる。

$\text{R}^7$ が水素またはアルキルを示す；但し、 $\text{W}'$ が酸素原子である場合には存

在しない。

$R^8$ が水素を示す。))を示す；

但し、Xが窒素原子を示す場合、Rは上記式(b)を示す化合物がより好ましく、

5 [C] 点線部分は単結合または二重結合を示し、

環A<sub>r</sub>はベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示し、

Xはアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yは

- 10      $-(CH_2)_m-$ 、  
           $-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、または  
           $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。 $R^4$ は水素を示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を示

15 し、

$R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイルまたはアルコシアルキルオキシを示し、Rはジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～

20 (c)

(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1～4の整数を示す。

tは0～3の整数を示す。

25 uは1～3の整数を示す。

$R^5$ 及び $R^{5'}$ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは $R^5$ と $R^{5'}$ が一緒になってケトンを示す。

$R^6$ は水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリーラルキル、スルファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは上記式 (f)

(式中、 $Y'$  は前記 $Y$ と同義である。

5  $Z'$  は窒素原子を示す。

$W'$  は $CH$ 、窒素原子または酸素原子を示す。

$t'$  は1～3の整数を示す。

但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、 $R^6$ はヒドロキシアルキルを示すことができる。

10  $R^7$ は水素またはアルキルを示す；但し、 $W'$  が酸素原子である場合には存在しない。

$R^8$ は水素を示す。)) を示す化合物がさらにより好ましく、中でも

[D] 点線部分は単結合または二重結合を示し、

環 $A_r$ はベンゼン環またはナフタレン環を示すか、あるいはピリジン、ピ

15 ラゾールおよびチオフェンからなる群より選ばれる芳香族複素環を示し、

$X$ はハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

$Y$ は

20  $-(CH_2)_m-$ 、

$-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、または

$-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$

(式中、 $m$ 及び $n$ は同一または異なって、それぞれ0または1～5の整数を示す。 $R^4$ は水素を示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を示し、

25  $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、 $N$ 、 $N$ —ジアルキルカルバモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示し、

$R$ はジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a)



～ (c)

(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1～4の整数を示す。

5 tは0～3の整数を示す。

uは1～3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

10 R<sup>6</sup>は水素、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、アルキルスルホニルアミノまたは上記式 (f)

(式中、Y'は前記Yと同義である。

Z'は窒素原子を示す。

15 W'はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t'は1～3の整数を示す。

但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを示すことができる。

R<sup>7</sup>は水素またはアルキルを示す；但し、W'が酸素原子である場合には存  
20 在しない。

R<sup>8</sup>は水素を示す。))を示す；

但し、Xが窒素原子を示す場合、Rは上記式 (b) を示す化合物が好ましく、さらに

[E] 点線部分は二重結合を示し、

25 環Arがベンゼン環を示し、

Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (式中、mは0または1～10の整数を示す)を示し、

$R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

Rがジアルキルアミノを示すか、あるいは上記式 (a) または (b)

(式中、点線部分が単結合を示す。

5 WがCHまたは窒素原子を示す。

tが0～3の整数を示す。

$R^5$ 及び $R^{5'}$ が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

$R^6$ が水素、アルキルまたはジアルキルアミノを示す)を示す化合物が好ましく、特に

10 [F] 点線部分が二重結合を示し、

環Arがベンゼン環を示し、

Xがハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

15 Yが一 $(CH_2)_m$ — (式中、mが0または1～3の整数を示す)を示し、

$R^1$ がアルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

$R^2$ が水素を示し、

Rがジアルキルアミノ、上記式 (a)

(式中、WがCHまたは窒素原子を示す。

20 tが1または2の整数を示す。

$R^5$ がヒドロキシアルキルを示し、 $R^{5'}$ は水素を示す。

$R^6$ が水素、アルキルまたはジアルキルアミノを示す。)

または上記式 (b)

(式中、点線部分が単結合を示す。

25 Wが窒素原子を示す。

tが2の整数を示す。

$R^6$ がアルキルを示す。)を示す化合物が好ましい。

縮合ヘテロ環化合物の具体例としては、本発明の実施例化合物が挙げられ、

中でも、

- (1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (2) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (4) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (7) 3-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (8) 3-(4-メタンシルホニルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (9) 3-(4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (10) 3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (11) 5-メチル-3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (12) 5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (13) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (14) 5-メチル-3-(4-モルホリノ)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (17) 3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (18) 5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)

- ー 2 H-イソキノリン-1-オン、  
(19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(20) 5-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
5 (21) 5-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(22) 5-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
10 (23) 8-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(24) 7-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(25) 7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
15 (28) 5-フルオロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(29) 5-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
20 (30) 6-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(31) 7-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(32) 5-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
25 (33) 5-フルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(34) 6-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)

- 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (35) 3-(4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-  
 イル) - 6-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (36) 8-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
 5 - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (37) 7-ブromo-3-(4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-  
 イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (38) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 5-ニトロ-  
 2H-イソキノリン-1-オン、  
 10 (39) 5-アミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イ  
 ソキノリン-1-オン1水付加物、  
 (41) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-  
 イル] - 8-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (43) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-  
 15 イル] - 7-メチル-1H-イソキノリン-1-オン、  
 (62) 3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-  
 1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (63) 3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル]  
 ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 20 (65) 3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピ  
 ペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (66) 3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル) ペンチル]  
 ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (69) 5-メチル-3-[4-(4-モルホリノ) ピペリジン-1-イル]  
 25 - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (70) 5-メチル-3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)  
 エチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オ  
 ン、

- (71) 5-メチル-3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (72) 5-メチル-3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル)ペンチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (73) 5-メチル-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (74) 5-メチル-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (75) 5-メチル-3-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブチル)ピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (76) 7-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (77) 5-クロロ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (78) 5-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (80) 5-クロロ-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (81) 3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、
- (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-

- 1-オン1/5水付加物、  
(83) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル  
5-2H-イソキノリン-1-オン、  
(93) 3-(ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イ  
ソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(95) 5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イ  
ソキノリン-1-オン、  
10 (97) 4-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、  
(98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニ  
ル-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、  
(99) 4-(4-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペ  
15 リジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(100) 4-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチルピペ  
リジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(106) 5-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イ  
ル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (107) 5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イ  
ル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-  
イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(110) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6H-チエノ[2,  
25 3-c]ピリジン-7-オン、  
(112) 6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-チエノ[3,  
2-c]ピリジン-4-オン、  
(114) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ[f]

- イソキノリン-1-オン、  
(115) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベンズ[f]イソキノリン-1-オン、  
(116) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]  
5 イソキノリン-1-オン、  
(117) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン、  
(120) 8-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
10 (121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
(123) 8-メトキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(137) 8-メチル-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサ  
15 ン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(138) 2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
(139) 2-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メチル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
20 (144) 8-メチル-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(145) 8-メチル-2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(146) 8-メチル-2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)  
25 -3H-キナゾリン-4-オン、  
(147) 3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサ-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、および  
(148) 3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-2



H-イソキノリン-1-オン；並びに

- (151) (R)-3-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (152) (S)-3-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (153) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (154) 3-(3-エトキシカルボニル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (155) 3-(3-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (156) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (157) (R)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (158) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、
- (159) 8-メチル-2-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3H-キナゾリン-4-オン、
- 20 (162) 3-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (163) 4-(4-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (164) 4-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (165) 8-メチル-2-(2-ピペリジノエチル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (166) 8-メチル-2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-3

- H-キナゾリン-4-オン、  
(167) 4-(2-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(168) 4-(3-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (169) 4-(2-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(170) 4-(3-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (171) 5-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(173) 8-メチル-2-[5-(ジエチルアミノ)ペンチル]-3H-キナゾリン-4-オン、  
(175) 8-メチル-2-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-3H-キ  
15 ナゾリン-4-オン、  
(176) 8-メチル-2-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]-3H-キナゾリン-4-オン、  
(177) 7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6H-1, 6-ナフチリジン-5-オン1/10水g、物、  
20 (178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(179) 4-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(180) 5-(ジメチルアミノ)-3-(1-メチルピペリジン-4-イ  
25 ル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(182) 4-(2-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-

- 4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(183) 7-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(184) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 3,  
5 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、  
(185) 5-メトキシメチルオキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル) - 2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
10 (187) 5-メトキシメチルオキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(188) 5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル) - 2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル) エチル)  
15 - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(190) 3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(191) 3-(1-ベンジルピペリジン-3-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (192) 3-(1-メチルピペリジン-3-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(193) 3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-5-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(194) 3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
25 (195) 3-(4-エチル-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(196) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-プロピルピペラジン-1-イ

- ル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(197) 3-(4-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(198) 5-ブromo-3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)  
5 - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(199) 5-ブromo-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(200) 3-(4-ピペリジノピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (201) 3-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(202) 3-(3-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(203) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-イソブチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
15 (204) 3-[4-(ジメチルアミノ)ブチル] - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(205) 5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (206) 3-(3-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(207) 6-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(208) 7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
25 (209) 8-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(210) 7-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-

- イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (211) 7-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2  
 H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
 (212) (S) - 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1  
 5 -イル) - 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (213) 3-(3-(ピロリジン-1-イル) プロピル) - 2H-イソキノ  
 リン-1-オン、  
 (214) 5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジ  
 ン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 10 (216) 3-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] - 2H-イソキノ  
 リン-1-オン、  
 (217) 5-ヒドロキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル) プロピル)  
 - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (218) 5-メチル-3-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] - 2  
 15 H-イソキノリン-1-オン、  
 (219) 3-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] - 2H-イソキノ  
 リン-1-オン、  
 (220) 3-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル] - 2H-イソキノ  
 リン-1-オン、  
 20 (221) 5-メチル-3-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル] - 2  
 H-イソキノリン-1-オン、  
 (222) 5-メチル-3-[3-(ピロリジン-1-イル) プロピル-1  
 -イル] - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (223) 1, 5-ジヒドロ-6-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラ  
 25 ヒドロピリジン-4-イル) ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン、  
 (224) N, N-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-1-イル) -  
 2H-1-オキソイソキノリン-5-カルボキサミド1/4水付加物、  
 (225) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル) - 2

- H-イソキノリン-1-オン3/4水付加物、  
 (226) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2  
 H-イソキノリン-1-オン1/2水付加物、  
 (227) 3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2H-1-オキシイ  
 5 ソキノリン-5-カルボン酸塩酸塩、  
 (228) 5-メチル-3-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-  
 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (229) 3-(ジメチルアミノ)メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (230) 3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-イソ  
 10 キノリン-1-オン、  
 (231) 3-(ピペリジノメチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (232) 3-[(モルホリン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-  
 1-オン、  
 (233) 3-[(ホモピペリジン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリ  
 15 ン-1-オン、  
 (234) 3-[3-(ホモピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イ  
 ソキノリン-1-オン、  
 (235) 3-(1-スルファモイルピペリジン-4-イル)-5-メチル  
 -2H-イソキノリン-1-オン1/4水付加物、  
 20 (236) 3-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-5-メ  
 チル-2H-イソキノリン-1-オン1/10水付加物、  
 (237) 3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-  
 イソキノリン-1-オン、  
 (238) 3-(1-(メタンスルホニルアミノ)ピペリジン-4-イル)  
 25 -5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (239) 3-(1-トリフルオロアセトアミノピペリジン-4-イル)-  
 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (240) 3-[2-(ホモピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソ

キノリン-1-オン、

(241) N-(5-メチル-2H-1-オキシソキノリン-3-イル)  
-2-(ジメチルアミノ)アセタミド、

(243) N-(5-メチル-2H-1-オキシソキノリン-3-イル)  
5 -3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド、

(244) 3-(1-ジメチルアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル  
-2H-イソキノリン-1-オン、

(245) N-(5-メチル-2H-1-オキシソキノリン-3-イル)  
-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド、

10 (246) N-(2H-1-オキシソキノリン-3-イル)-4-(ジメ  
チルアミノ)ブタンアミド、

(247) 3-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、

(248) 5-メチル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-  
15 イソキノリン-1-オン、および

(249) 3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン  
-1-オンが好ましい。括弧内の数字は実施例番号を表す。

より好ましい具体例としては、

(1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソ  
20 キノリン-1-オン、

(3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、

(4) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-  
イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

25 (12) 5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-  
イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、

- (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび
- (121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン;並びに
- 10 (156) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、
- (189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン、および
- 20 (212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンが挙げられ、中でも
- (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- 25 (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンおよび
- (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン;並びに



- (156) (S) - 3 - (3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル) - 2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、
- (189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル) エチル)
- 10 - 2H-イソキノリン-1-オン、および
- (212) (S) - 3 - (3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンが好ましい。
- 本発明の縮合ヘテロ環化合物は水溶液中で安定であるが、中でも、
- 一般式 (I) において、
- 15 点線部分が二重結合を示し、
- 環 A<sub>r</sub> がベンゼン環を示し、
- X が置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、
- Y が - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - (式中、m は 0 または 1 ~ 10 の整数を示す) を示し、
- 20 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、
- R がジアルキルアミノまたは上記式 (b)
- (式中、点線部分が単結合を示す。
- W が CH または窒素原子を示す。
- 25 t が 0 ~ 3 の整数を示す。
- R<sup>6</sup> が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。) を示す化合物は安定性により優れており、これらの化合物中、
- (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-

1-オン1/5水付加物、

(108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび

(121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-

5 キナゾリン-4-オンが好ましい。

また、本発明の縮合ヘテロ環化合物は、アドレナリン $\alpha$ 1受容体への親和性が低く、中でも

一般式(I)において、

点線部分が二重結合を示し、

10 環Arがベンゼン環を示し、

Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yが $-(CH_2)_m-$ (式中、mは0または1~10の整数を示す)を示し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキ

15 シまたはアミノを示し、

Rがジアルキルアミノまたは上記式(a)

(式中、WがCHまたは窒素原子を示す。

tが0~3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

20 R<sup>6</sup>が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)を示す化合物はさらに低く、これらの化合物中、

(156) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、および

(212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1

25 -イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンが好ましい。

一般式(I)において、

点線部分が二重結合を示し、

環Arがベンゼン環を示し、

Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、または窒素原子を示し、

Yが $-(CH_2)_m-$  (式中、mは0または1～10の整数を示す)を示し、

$R^1$ がアルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

5  $R^2$ が水素を示し、

Rがジアルキルアミノ、または上記式(a)

(式中、WがCHまたは窒素原子を示す。

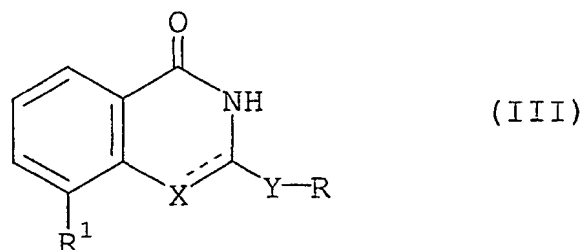
tが0～3の整数を示す。

$R^5$ 及び $R^{5'}$ が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

10  $R^6$ が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)を示す化合物はPA  
RP阻害作用の点で従来の化合物よりも優れており、これらの化合物中、特に

(1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンが好ましい。

15  $R^1$ の置換位置としては、環Arがベンゼン環である時、下記式(III)



の位置に置換されているのが好ましい。

一般式(I)の化合物およびその医薬上許容しうる塩としては無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸)または有機酸との酸付加塩が挙げられる。また、

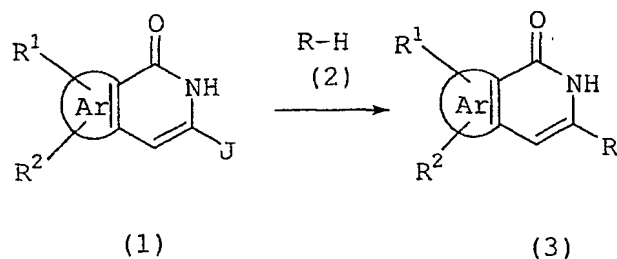
20 化合物の結晶化を目的としてシュウ酸塩とすることもできる。

一般式(I)の化合物およびその医薬上許容しうる塩は、水付加物、水和物および溶媒和物として存在することもあるので、これらの水付加物(1/2水付加物、1/4水付加物、1/5水付加物、1/10水付加物、3/4水付加物、1水付加物など)、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般

式 (I) の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも 2 種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびその混合物 (ラセミ体を含む) は本発明に包含される。

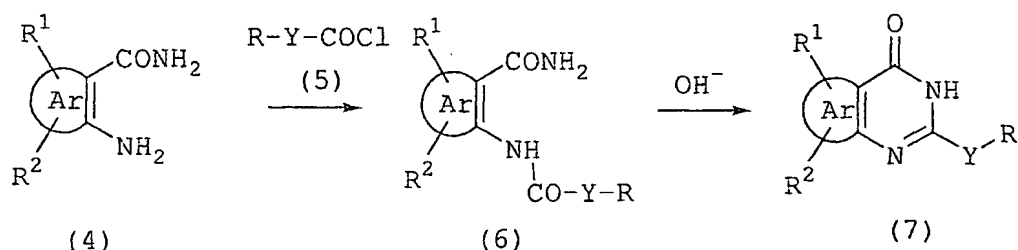
- 一般式 (I) に含まれる本発明化合物は次の方法によって合成することができる。
- 5 できる。後記反応式群において、各記号の定義は特に示さない限り、前記と同義である。

#### 合成法 1



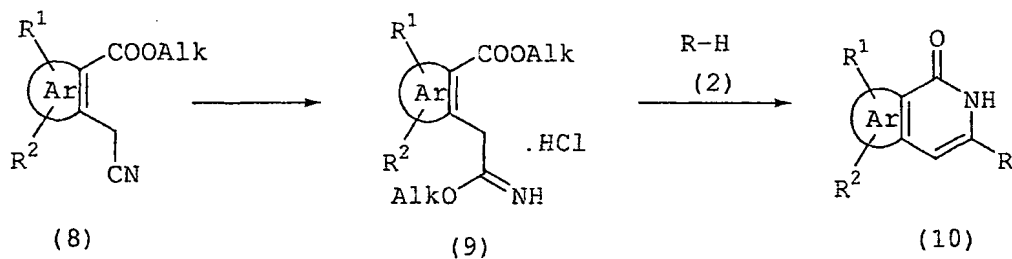
- ベリヒテ (Chem. Ber.) 第 102 巻, 3656-3665 頁, 19
- 10 69 年に記載の一般式 (1) の化合物 (式中、J は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの有機合成化学上一般的に用いられる脱離基を示す) と一般式 (2) の化合物を炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素
- 15 化ナトリウムなどの有機合成化学上一般的に用いられる適当な塩基の存在下または非存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒 (メタノール、エタノールなどのアルコール、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、またはこれらの混合溶媒など) 中または無溶媒で、室温から溶媒の還流温度で 0.1 (6
- 20 分) ~ 48 時間反応させることによって一般式 (3) の化合物を得ることができる。

#### 合成法 2



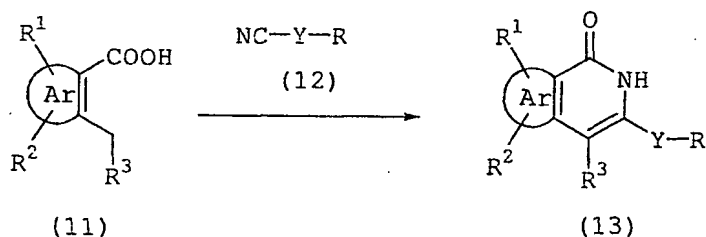
一般式 (4) の化合物 (式中、環 Ar、 $R^1$  および  $R^2$  は前記と同義である) を反応の進行を阻害しない適当な溶媒 (塩化メチル、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、またはこれらの混合溶媒など) 中、室温から溶媒の還流温度で 0.1 (6 分) ~ 48 時間酸クロライド (5) と反応させる事によって一般式 (6) の化合物を得る。続いて一般式 (6) の化合物をナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド、ナトリウム、カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、ブチルリチウムなどの有機合成化学上一般的に用いられる適当な塩基の存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒 (ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、ピリジン、またはこれらの混合溶媒など) 中、室温から溶媒の還流温度で 0.1 (6 分) ~ 48 時間反応させて一般式 (7) に示した化合物を得ることができる。

### 合成法 3



- 一般式 (8) の化合物 (式中、A l k は炭素数 1 ~ 4 のアルキルを示す) を反応の進行を阻害しない適当な溶媒 (メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン、ヘキサン、シクロヘキサン、ペンタンまたはこれらの任意の混合溶媒など) 中、 $-78^{\circ}\text{C}$  ~ 室温で塩酸ガスを吹き込むかまたは塩酸-メタノール、塩酸-エタノール、塩酸-プロパノール、塩酸-イソプロパノール、塩酸-ブタノール、塩酸-ジエチルエーテル、塩酸-ジイソプロピルエーテル、塩酸-テトラヒドロフラン、塩酸-1、4-ジオキサン溶液を加え、0.1 (6分) ~ 48時間反応させることで一般式 (9) の化合物を得ることができる。一般式 (9) の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒 (メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン、ヘキサン、シクロヘキサン、ペンタンまたはこれらの任意の混合溶媒など) 中、 $-78^{\circ}\text{C}$  ~ 溶媒の還流温度で一般式 (2) の化合物と 0.1 (6分) ~ 48時間反応させることで一般式 (10) の化合物を得ることができる。

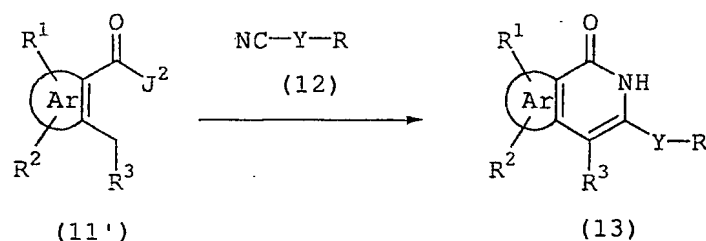
#### 合成法 4



- 20 一般式 (11) の化合物 (式中、 $\text{R}^3$  は水素、アルキル、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す; アルキルとしては  $\text{R}^1$  におけるアルキルと同様のものを挙げることができ、中でもメチルが好ましい。芳香族複素環基としては環 Ar における芳香族複素環と同様のものの一価の基を挙げるができる。フェニル及び芳香族複素

環基に置換していてもよい置換基としては $R^1$ および $R^2$ と同様のものを挙げることができ、中でもアルキル（好ましくはメチル）、ハロゲン（好ましくは塩素、フッ素）、アルコキシ（好ましくはメトキシ）である。）と一般式（12）の化合物を $n$ -ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミドなどの有機合成化学上一般的に用いられる適当な塩基の存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、またはこれらの任意の混合溶媒など）中、 $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の還流温度で0.1（6分）～48時間反応させる事によって一般式（13）の化合物を得る事ができる。

#### 合成法5



一般式（11'）の化合物（式中、 $J^2$ はヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ $R^1$ におけるアルキルで置換されたアミノと同義）またはジアルキルアミノ（ $R^2$ におけるジアルキルアミノと同義）を示す）と一般式（12）の化合物を $n$ -ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミドなどの有機合成化学上一般的に用いられる適当な塩基の存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、またはこれらの任意の混合溶媒など）中、 $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の還流温度で0.1（6分）～48時間反応させる事によって一般式（13）の化合物を得る事ができる。

このようにして得られる本発明化合物は常法により単離精製することができる。

上記方法にて得られる一般式（I）の化合物、光学異性体またはその医薬

上許容しうる塩は強力なPARP阻害作用を有し、脳梗塞治療薬、特に脳梗塞急性期治療薬として有用である。

本発明の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を医薬として用いる場合、本発明化合物を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して得られる医薬組成物あるいは製剤（錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤あるいは坐剤など）の形態で経口的または非経口的に投与することができる。医薬組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤は当該分野で知られた方法で調製することができる。直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な補形剤などと混合して製造することができる。経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものが挙げられる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などが挙げられる。

投与量は年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組合せ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.01~50mg/人/日、好ましくは0.01~20mg/人/日投与され、また経口的には約0.01~150mg/人/日、好ましくは0.1~100mg/人/日投与されることが望ましい。

#### 実施例

以下、本発明を実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。ここで示すJ値の単位



はH zである。

#### 実施例1

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0gを1-メチルピペラジン2mlに溶解し、120℃で4時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液をクロロホルムに溶解し、炭酸カリウム水溶液で洗浄後、炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム：メタノール=20：1流出分を濃縮して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.373gを得た。融点186-188℃/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.41 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.60-2.65 (4H, m), 3.30-3.37 (4H, m), 5.78 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=8Hz), 7.40 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (1H, d, J=8Hz), 11.39 (1H, br S).

#### 実施例2

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、3-ジメチルアミノピロリジン2mlを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン195mgを得た。融点233-234℃/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.29-2.33 (2H, m), 2.40 (6H, s), 2.98 (1H, br S), 3.40-3.50 (2H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 5.38 (1H, s), 7.08 (1H, t, J=8Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=8Hz), 9.95 (1H, br S).

#### 実施例3

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、4-ジメチルアミノ  
ピペリジン2mlを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-ジメチ  
ルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン383m  
gを得た。融点204-205℃/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD  
5 Cl<sub>3</sub>) δ: 1.71-1.74 (4H, m), 1.97-2.00 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.76-2.82 (2H, m), 3.70-7.73 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8Hz), 7.54 (1H, t, J=8Hz), 8.25 (1H, d, J=8Hz), 9.98 (1H, br S)。

#### 10 実施例4

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、2-ヒドロキシメチ  
ル-1-メチルピペラジン2.0gを用いて実施例1と同様に反応させ、3  
-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イ  
ソキノリン-1-オン59mgを得た。融点193-194℃/分解。<sup>1</sup>H-  
15 NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.50 (3H, s), 2.64-2.70 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 3.43-3.46 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=12Hz), 4.07-4.11 (1H, m), 5.85 (1H, s), 7.31 (1H, t, J=8Hz), 7.42 (1H, d, J=8Hz),  
20 7.55-7.58 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8Hz), 11.89 (1H, br S)。

#### 実施例5

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、4-アミノピペラジ  
ン2mlを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-アミノピペラジ  
25 ン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例6

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノ  
ピペラジン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-ジメチ  
ルアミノピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 7

- 5 3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-プロピルピペラ  
ジン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-プロピルピペ  
ラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 81 mg を得た。融点  
208-209°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.  
97 (3H, t, J=8 Hz), 1.56-1.60 (4H, m), 2.68  
10 -2.69 (4H, m), 3.27-3.29 (4H, m), 5.77 (1H,  
s), 7.27-7.31 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=4 Hz),  
7.54-7.58 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=4 Hz), 10.  
30 (1H, br s).

#### 実施例 8

- 15 3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-メタンスルホニ  
ルピペラジン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-メタ  
ンスルホニルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 49  
mg を得た。融点 257-259°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C  
DCl<sub>3</sub>) δ: 2.90 (3H, s), 3.39 (4H, br s), 3.51  
20 (4H, br s), 5.84 (1H, s), 7.32-7.36 (1H, m),  
7.44 (1H, d, J=8 Hz), 7.60 (1H, d, J=8 Hz),  
8.20 (1H, d, J=8 Hz), 11.6 (1H, br s).

#### 実施例 9

- 3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-エトキシカルボ  
25 ニルピペラジン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-エ  
トキシカルボニルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン  
895 mg を得た。融点 191-192°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz

z,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 3.26–3.29 (4H, m), 3.56–3.57 (4H, m), 4.17–4.22 (2H, m), 5.84 (1H, s), 7.33 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.58–7.87 (1H, m), 8.254 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 12.05 (1H, br s).

#### 実施例10

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、4-メチルホモピペラジン2mlを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン623mgを得た。  
 10 融点171–172°C/分解。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 2.52–2.54 (2H, m), 2.71–2.74 (2H, m), 2.89–2.91 (2H, m), 3.50–3.59 (2H, m), 3.71 (2H, m), 5.57 (1H, s), 7.14 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.48 (1  
 15 H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.36 (1H, br s).

#### 実施例11

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、4-メチルホモピペラジン2mlを用いて実施例1と同様に反応を行い、5-メチル-3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.37gを得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00–2.09 (2H, m), 2.41 (3H+3H, s), 2.58–2.65 (2H, m), 2.75–2.83 (2H, m), 3.55–3.60 (2H, m), 3.61–3.68 (2H, m), 5.50 (1H, s), 7.03 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.10 (1H, br s).  
 25

#### 実施例12

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 1.17 g を得た。融点 217-218°C 融点/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.44-1.55 (2H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 2.19 (6H, s), 2.15-2.22 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.65-2.72 (2H, m), 3.65-3.72 (2H, m), 5.65 (1H, s), 7.19 (1H, t, J=8 Hz), 7.39 (1H, d, J=7 Hz), 7.88 (1H, d, J=8 Hz), 11.13 (1H, br s)

#### 実施例 13

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、3-ジメチルアミノピロリジン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 0.15 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.72-1.83 (1H, m), 2.01-2.16 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.70-2.78 (1H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 3.46-3.59 (2H, m), 5.22 (1H, s), 6.90 (1H, t, J=8 Hz), 7.28 (1H, d, J=7 Hz), 7.80 (1H, d, J=8 Hz), 10.64 (1H, br s).

#### 実施例 14

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、モルホリン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-メチル-3-(4-モルホリノ)-2H-イソキノリン-1-オン 0.43 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.68-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.35-2.43 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.56-2.63 (4H, m), 2.76-2.85 (2H, m),

3. 70-3. 80 (6H, m), 5. 78 (1H, s), 7. 16 (1H, t, J=8Hz), 7. 39 (1H, d, J=7Hz), 8. 13 (1H, d, J=8Hz), 11. 64 (1H, br S).

#### 実施例 15

- 5 3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1. 0g、4-アミノピペラジン2mlを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-アミノピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 16

- 10 3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1. 0g、4-ジメチルアミノピペラジン2mlを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-ジメチルアミノピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 17

- 15 3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1. 0g、4-ヒドロキシピペリジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン0. 21gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 40-1. 55 (2H, m), 1. 75-1. 80 (2H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 80-2. 90 (2H, m), 3. 40-3. 55 (2H, m), 3. 56-3. 65 (1H, m), 4. 70 (1H, d, J=4Hz), 5. 64 (1H, s), 7. 07 (1H, t, J=8Hz), 7. 37 (1H, d, J=7Hz), 7. 86 (1H, d, J=8Hz), 11. 10 (1H, br S).

#### 25 実施例 18

2-シアノメチル-3-メトキシ安息香酸エチル10. 0gをクロロホルム50mlおよびメタノール50mlに溶解し、氷冷下で塩酸ガスを吹き込ん

だ。反応終了後、溶媒を濃縮して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、2-エトキシカルボニル-6-メトキシフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩 12 g を得た。2-エトキシカルボニル-6-メトキシフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩 6 g をメタノール 50 ml に溶解し、氷冷下で 1-メチルピペラジン (4.6 ml) のメタノール溶液を滴下し、室温で一昼夜攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 3.0 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.44 (3H, s), 2.70-2.80 (4H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.94 (3H, s), 6.12 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8 Hz), 7.21 (1H, t, J=8 Hz), 7.83 (1H, d, J=8 Hz), 11.23 (1H, b r s) .

#### 実施例 19

15 実施例 18 で得られた 5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 2.0 g を塩化メチレン 40 ml に溶解し、-78℃で三臭化ホウ素 (4.2 ml) を加えた。室温で2日間攪拌し、炭酸カリウム水溶液に注ぎ込んだ。水層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム:メタノール=10:1 流出分を濃縮した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム:メタノール=10:1 流出分を濃縮した。最後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム:メタノール=10:1 流出分を濃縮した。得られた結晶を酢酸エチルで濾取して 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.1 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.21 (3H, s), 2.39-2.49 (4H, m), 3.05-3.12 (4H, m), 5.84 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8 Hz), 7.04 (1H, t,

$J=8\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 9.87 (1H, br s),  
11.06 (1H, s).

#### 実施例 20

3-クロロ-5-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-  
5 メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-フルオロ  
-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 578 mg を得た。融点 238-239°C/分解。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.41 (3H, s), 2.65-2.67 (4H, m), 3.62-3.50 (4H, m), 5.92 (1H, s), 7.17  
10 -7.29 (3H, m), 8.02 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 10.87  
(1H, br s).

#### 実施例 21

3、5-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-メチルピ  
ペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-クロロ-3-(4-  
15 -メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 618 mg  
を得た。融点 230-231°C/分解。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 2.66-2.68 (4H, m), 3.  
36-3.50 (4H, m), 6.07 (1H, s), 7.18 (1H, t,  
 $J=8\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  
20  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.12 (1H, br s).

#### 実施例 22

5-ブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-メ  
チルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-ブロモ-3-  
-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを  
25 得た。融点 240-241°C/分解。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 2.66-2.80 (4H, m), 3.37  
-3.39 (4H, m), 6.05 (1H, s), 7.12 (1H, dd,



$J=8$ , 4 Hz), 7.82 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=8$  Hz), 11.24 (1H, br S)

#### 実施例 23

3, 8-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-メチルピ  
5 ペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、8-クロロ-3-(4-  
メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.56  
g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40 (3H, s), 2.63-2.66 (4H, m), 3.35-3.42 (4H, m),  
5.70 (1H, s), 7.21 (1H, dd,  $J=1$  Hz, 7 Hz), 7.  
10 26 (1H, dd,  $J=1$  Hz, 8 Hz), 7.36 (1H, t,  $J=8$  Hz), 11.14 (1H, br S)

#### 実施例 24

3-クロロ-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-メ  
チルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、7-メチル-3  
15 -(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.  
23 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.68-2.92 (4H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 5.77 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.02 (1H, s), 10.  
20 79 (1H, br S)

#### 実施例 25

7-ブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-メ  
チルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、7-ブロモ-3  
-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.  
25 66 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.21 (3H, s), 2.39-2.48 (4H, m), 3.06-3.15 (4H, m), 5.80 (1H, s), 7.41 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.

6.5 (1H, d,  $J=9$  Hz), 8.06 (1H, s), 11.29 (1H, br s).

#### 実施例 26

4-メチルピペラジンの代わりに4-ジメチルアミノピペリジンを用いて実施例 18 と同様の操作を行い3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-メトキシ-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 27

5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンの代わりに5-メトキシ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを用いて実施例 19 と同様の操作を行い5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 28

3-クロロ-5-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-フルオロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.24 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.71-1.80 (2H, m), 2.00-2.05 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.35-2.40 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.80-3.86 (2H, m), 5.91 (1H, s), 7.13-7.26 (2H, m), 8.02 (1H, d,  $J=8$  Hz), 10.93 (1H, br s).

#### 実施例 29

3,5-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-

1-オン 249 mg を得た。融点 210–211°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.74–1.80 (2H, m), 2.01–2.04 (2H, m), 2.29–2.31 (7H, m), 2.85–2.91 (2H, m), 3.81–3.85 (2H, m), 6.08 (1H, s),  
5 7.17 (1H, dd, J=8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J=8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8 Hz), 10.63 (1H, br s).

### 実施例 30

3, 6-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、6-クロロ-3-(4-  
10 -メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.25 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.43 (3H, s), 2.60–2.65 (4H, m), 3.30–3.34 (4H, m), 5.68 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J=2 Hz, 9 Hz), 7.38 (1H, d, J=2 Hz), 8.15 (1H, d, J=9 Hz), 11.  
15 06 (1H, br s).

### 実施例 31

7-ブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、7-ブ  
ロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノ  
20 リン-1-オン 145 mg を得た。融点 227–228°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.76–1.78 (2H, m), 12.04–2.06 (2H, m), 2.42–2.44 (7H, m) 2.80–2.85 (2H, m), 3.74–3.78 (2H, m), 5.70 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J=8, 4 Hz),  
25 10.4–10.6 (1H, br s).

### 実施例 32

5-ブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 373 mg を得た。融点 214-215°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.72-1.82 (2H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.31-2.32 (7H, m), 2.54-2.91 (2H, m), 3.96-3.89 (2H, m), 6.07 (1H, s), 7.08 (1H, t, J=8 Hz), 7.89 (1H, d, J=8 Hz), 8.22 (1H, d, J=8 Hz), 11.31 (1H, br s).

#### 10 実施例 33

3-クロロ-5-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-フルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 161 mg を得た。融点 207-208°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.64-2.66 (3H, m), 2.72-2.74 (4H, m), 3.29-3.31 (4H, m), 3.67-3.69 (2H, m), 5.90 (1H, s), 7.15-7.27 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=8 Hz), 10.54 (1H, br s).

#### 20 実施例 34

3-クロロ-6-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、6-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 124 mg を得た。融点 242-243°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.37 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.62-2.73 (4H, m), 2.20-2.24 (4H, m), 5.67 (1H,

s), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.16 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=8Hz), 10.30 (1H, br S).

#### 実施例35

3-クロロ-6-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-6-メチル-2H-イソキノリン-1-オン138mgを得た。融点236-237°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.43 (3H, s), 2.66-2.68 (3H, m), 2.75-2.77 (4H, m), 3.27-3.29 (4H, m), 3.68-3.70 (2H, m), 5.69 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.19 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 11.12 (1H, br S).

#### 実施例36

3-クロロ-8-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、1-メチルピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、8-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン292mgを得た。融点224-225°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.35 (3H, s), 2.58-2.60 (4H, m), 2.86 (3H, s), 3.26-3.27 (4H, m), 5.67 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=4Hz), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.33 (1H, d, J=8Hz), 10.78 (1H, br S).

#### 実施例37

7-ブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、7-ブロモ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.46gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.68 (2H, t, J=5Hz), 2.6

8-2.78 (4H, m), 3.28-3.32 (4H, m), 3.70 (2H, t,  $J=5\text{ Hz}$ ), 5.71 (1H, s), 7.27 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ); 7.61 (1H, dd,  $J=2\text{ Hz}, 9\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 10.75 (1H, br s).

#### 5 実施例 38

3-クロロ-5-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-メチルピペラジン 2 mL を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オン 0.78 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.21 (3H, s), 2.35-2.45 (4H, m), 3.22-3.32 (4H, m), 6.37 (1H, s), 7.26 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.34-8.37 (2H, m), 11.58 (1H, br s).

#### 実施例 39

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g をメタノール 10 mL に溶解し、活性炭 0.3 g および塩化第二鉄 0.05 g を加えて加熱還流下に抱水ヒドラジン 0.5 mL を滴下し、2 時間加熱還流した。反応終了後反応液を濾過して濾液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解して炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を炭酸カリウムで乾燥して濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム：メタノール=10：1 流出分を濃縮して得られた残渣にイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶をろ取し、5-アミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 1 水付加物 0.4 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.20 (3H, s), 2.35-2.45 (4H, m), 3.02-3.12 (4H, m), 5.40 (2H, s), 5.80 (1H, s), 6.74 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 10.97 (1H, br s).

#### 実施例 40

5-アミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1.0gをザンドマイヤー反応を用いて、5-シアノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例41

- 5 3-クロロ-8-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-8-メチル-2H-イソキノリン-1-オン365mgを得た。融点209-210°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.60-2.63 (3H, m), 2.68-2.71 (4H, m), 2.85 (3H, s), 3.27-3.28 (4H, m), 3.64-3.66 (2H, m), 5.67 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8Hz), 7.19 (1H, d, J=8Hz), 7.34 (1H, d, J=8Hz), 10.89 (1H, br s)。

#### 15 実施例42

3-クロロ-5-フルオロメチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、1-メチルピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-トリフルオロメチル-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 20 実施例43

- 3-クロロ-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-7-メチル-1H-イソキノリン-1-オン235mgを得た。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.44 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=5Hz), 2.68-2.78 (4H, m), 3.25-3.29 (4H, m),

3.60–3.68 (2H, m), 5.75 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=2\text{ Hz}, 8\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 10.86 (1H, br s).

#### 実施例 44

- 5 3-クロロ-5-メチルチオ-2H-イソキノリン-1-オン1.0 g、1-メチルピペラジン2 gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチルチオ-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 45

- 10 3-クロロ-5-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン1.0 g、1-メチルピペラジン2 gを用いて実施例1と同様に反応を行い、5-ジメチルアミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 46

- 15 3-クロロ-5-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン2 gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 47

- 20 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0 gをFeを用いて還元し、5-アミノ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 48

- 25 3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン2 gを用いて実施例1と同様に反応を



行い、3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-トリフルオロメチル-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 49

3-クロロ-5-メチルチオ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-メチルチオ-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 50

実施例 47 で得られる 5-アミノ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g をザンドマイヤー反応を用いて、5-シアノ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 51

3-クロロ-5,7-ジメチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5,7-ジメチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 52

3,5,7-トリクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5,7-ジクロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 53

5,7-ジブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5,7-ジブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン

ー1ーオンを得る。

#### 実施例54

3-クロロ-5,7-ジフルオロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、  
1-メチルピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、5,7-  
5 ジフルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリ  
ン-1-オンを得る。

#### 実施例55

3,5-ジクロロ-7-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、  
1-メチルピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、5-クロ  
10 ロ-7-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソ  
キノリン-1-オンを得る。

#### 実施例56

3-クロロ-6,7-ジヒドロキシ-2H-イソキノリン-1-オン1.0  
g、1-メチルピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、6,  
15 7-ジヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソ  
キノリン-1-オンを得る。

#### 実施例57

3,5,7-トリクロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、4-ジ  
メチルアミノピペリジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、5,7  
20 -ジクロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イ  
ソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例58

5,7-ジブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、  
4-ジメチルアミノピペリジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、  
25 5,7-ジブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オンを得る。

## 実施例 59

5-ブromo-3, 7-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、  
4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、  
5-ブromo-7-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)  
5 -2H-イソキノリン-1-オンを得る。

## 実施例 60

3-クロロ-6, 7-ジヒドロキシ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、  
4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行  
い、6, 7-ジヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イ  
10 ル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

## 実施例 61

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-(4-モルホリ  
ノ)-ピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-[4-(4  
-モルホリノ)ピペリジン-1-イル]-2H-イソキノリン-1-オンを  
15 得る。

## 実施例 62

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[2-(ピペリ  
ジン-1-イル)エチル]ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を  
行い、3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1  
20 -イル}-2H-イソキノリン-1-オン 0.42 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (C  
DCl<sub>3</sub>) δ: 1.45-1.60 (6H, m), 2.40-2.75 (12  
H, m), 3.26-3.29 (4H, m), 5.74 (1H, s), 7.  
25-7.29 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=8 Hz), 7.5  
2-7.56 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=8 Hz), 11.1  
25 9 (1H, br s) .

## 実施例 63

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン 0.26 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39-1.95 (8H, m), 2.41-2.68 (12H, m), 3.25-3.29 (4H, m), 5.75 (1H, s), 7.27-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=8Hz), 7.55 (1H, d, J=8Hz), 8.24 (1H, d, J=8Hz), 10.05 (1H, br S).

10 実施例 6 4

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[4-(4-モルホリノ) ブチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-{4-[4-(4-モルホリノ) ブチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

15 実施例 6 5

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン 0.28 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.40-1.68 (10H, m), 2.28-2.50 (8H, m), 2.60-2.68 (4H, m), 3.26-3.32 (4H, m), 5.76 (1H, s), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.40 (1H, d, J=8Hz), 7.53-7.57 (1H, m), 8.24 (1H, d, J=8Hz), 10.99 (1H, br S).

25 実施例 6 6

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[5-(ピペリ

ジーン-1-イル) ペンチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応  
 を行い、3- {4- [5- (ピペリジン-1-イル) ペンチル] ピペラジン  
 -1-イル} -2H-イソキノリン-1-オン 0.32 g を得た。<sup>1</sup>H-NM  
 R (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35-1.75 (12H, m), 2.  
 5 42-2.70 (12H, m), 3.24-3.29 (4H, m), 5.7  
 5 (1H, s), 7.26-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, d,  
 J=8 Hz), 7.53-7.57 (1H, m), 8.24 (1H, d, J  
 =8 Hz), 10.51 (1H, br S).

#### 実施例 67

10 3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4- [4- (4-メ  
 チルピペラジン-1-イル) ブチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同  
 様に反応を行い、3- (4- (4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ブ  
 チル) ピペラジン-1-イル) -2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 69

15 3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4- (4  
 -モルホリノ) -ピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5  
 -メチル-3- [4- (4-モルホリノ) ピペリジン-1-イル] -2H-  
 イソキノリン-1-オン 0.15 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d:  
 1.68-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.  
 20 35-2.43 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.56-2.6  
 3 (4H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 3.70-3.80  
 (6H, m), 5.78 (1H, s), 7.16 (1H, t, J=8 Hz),  
 7.39 (1H, d, J=7 Hz), 8.13 (1H, d, J=8 Hz),  
 11.64 (1H, br S).

#### 25 実施例 70

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4- [2  
 - (ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同

様に反応を行い、5-メチル-3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン0.12 gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.45-1.65 (6H, m), 2.46 (3H, s), 2.46-2.72 (12H, m), 3.24-3.30 (4H, m), 5.76 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=8 Hz), 7.40 (1H, d, J=7 Hz), 8.12 (1H, d, J=8 Hz), 10.55-10.70 (1H, m).

#### 実施例 7 1

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0 g、4-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]ピペラジン2 gを用いて実施例1と同様に反応を行い、5-メチル-3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン0.56 gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.42-1.85 (8H, m), 2.38-2.50 (8H, m), 2.47 (3H, s), 2.68-2.71 (4H, m), 3.30-3.33 (4H, m), 5.77 (1H, s), 7.19 (1H, t, J=7 Hz), 7.41 (1H, d, J=7 Hz), 8.13 (1H, d, J=7 Hz), 11.13 (1H, br s).

#### 実施例 7 2

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0 g、4-[5-(ピペリジン-1-イル)ペンチル]ピペラジン2 gを用いて実施例1と同様に反応を行い、5-メチル-3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル)ペンチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン0.35 gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.38-1.72 (12H, m), 2.32-2.51 (8H, m), 2.47 (3H, s), 2.68-2.71 (4H, m), 3.30-3.33 (4H, m), 5.77 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=7 Hz), 7.40 (1H, d, J=

7 Hz), 8.13 (1H, d, J=8 Hz), 10.97 (1H, br s).

#### 実施例 73

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[4-  
 5 (ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同  
 様に反応を行い、5-メチル-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)  
 ブチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン 0.67  
 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-1.6  
 3 (10H, m), 2.26-2.50 (8H, m), 2.48 (3H, s),  
 2.60-2.65 (4H, m), 3.22-3.30 (4H, m), 5.  
 10 77 (1H, s), 7.19 (1H, t, J=7 Hz), 7.41 (1H,  
 d, J=7 Hz), 8.14 (1H, d, J=8 Hz), 10.60-10.  
 98 (1H, m).

#### 実施例 74

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[4-  
 15 (4-モルホリノ) ブチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反  
 応を行い、5-メチル-3-{4-[4-(4-モルホリノ) ブチル] ピペ  
 ラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン 625 mg を得た。融  
 点 177-178°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
 1.76-1.78 (8H, br s), 2.46 (3H, s), 2.48-  
 20 2.50 (4H, br s), 2.69-2.71 (4H, br s), 3.2  
 9-3.31 (4H, br s), 3.74-3.76 (4H, br s), 5.  
 77 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=8 Hz), 7.40 (1H,  
 d, J=8 Hz), 8.12 (1H, d, J=8 Hz)

#### 実施例 75

25 3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[4-  
 (4-メチルピペラジン-1-イル) ブチル] ピペラジン 2 g を用いて実

実施例 1 と同様に反応を行い、5-メチル-3-(4-(4-(4-メチルピ  
 ペラジン-1-イル) ブチル) ピペラジン-1-イル) -2H-イソキノリ  
 ン-1-オン 59mg を得た。融点 202-203°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (4  
 00MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.62 (8H, br s), 2.1  
 5 8 (3H, s), 2.37-2.39 (8H, br s), 2.47 (3H,  
 s), 2.64-2.66 (4H, br s), 3.24-3.26 (4H,  
 br s), 5.77 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=8Hz), 7.  
 41 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (1H, d, J=8Hz).

#### 実施例 76

10 7-ブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0g、4-[4-  
 -(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン 2g を用いて実施例 1 と同  
 様に反応を行い、7-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)  
 ブチル] ピペラジン-1-イル} -2H-イソキノリン-1-オン 175m  
 g を得た。融点 211-212°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD  
 15 Cl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.80 (12H, m); 2.35-2.45 (6H,  
 m), 2.60-2.62 (4H, m), 3.21-3.31 (4H, m),  
 5.66 (1H, s), 7.21-7.24 (1H, m), 7.58 (1H,  
 dd, J=8, 4Hz), 8.32 (1H, d, J=4Hz), 9.85 (1  
 H, br s).

#### 20 実施例 77

3, 5-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0g、4-[4-(ピ  
 ペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン 2g を用いて実施例 1 と同様に反  
 応を行い、5-クロロ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル]  
 ピペラジン-1-イル} -2H-イソキノリン-1-オン 166mg を得た。  
 25 融点 172-173°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
 1.57-1.63 (12H, m), 2.44-2.47 (6H, m), 2.



6.2-2.65 (4H, m), 3.28-3.29 (4H, m) 6.04 (1H, s), 7.17 (1H, t, J=4Hz), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 8.15 (1H, d, J=8Hz), 9.66 (1H, br s).

#### 実施例 78

- 5 5-ブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0g、4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン 2g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン 39mg を得た。融点 165-166°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.25 (8H, m), 2.38-2.63 (12H, m), 3.27-3.29 (4H, m), 4.02-4.06 (2H, m), 6.01 (1H, s), 7.08 (1H, t, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=8Hz), 8.17 (1H, d, J=8Hz), 9.98 (1H, br s).
- 10

#### 15 実施例 80

- 3, 5-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0g、4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン 2g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-クロロ-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン 603mg を得た。融点 195-196°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.73 (4H, m), 2.47-2.55 (8H, m), 2.75-2.78 (4H, m), 3.43-3.45 (4H, m), 3.81-3.84 (4H, m), 6.14 (1H, s), 7.26 (1H, t, J=8Hz), 7.71 (1H, d, J=8Hz), 8.24 (1H, d, J=8Hz), 10.99 (1H, br s).
- 20
- 25

#### 実施例 81

- ジエチルアミン 1.4 ml をテトラヒドロフラン 26 ml に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.59M, 42 ml) を滴下した。 $0^{\circ}\text{C}$  で 30 分攪拌し、 $-78^{\circ}\text{C}$  まで冷却した。反応液に 2-メチル安息香酸 4.1 g のテトラヒドロフラン溶液 26 ml を滴下し、 $0^{\circ}\text{C}$  で 30 分攪拌し、
- 5  $-78^{\circ}\text{C}$  まで冷却した。反応液に 1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジン 7.2 g のテトラヒドロフラン溶液 26 ml を滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 昼夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール = 30：1 流出
- 10 分を濃縮して析出した結晶をジイソプロピルエーテルを加えて濾取し、さらにイソプロパノールから再結晶を行うことで 3- (1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン 1.2 g を白色結晶として得た。融点  $179-181^{\circ}\text{C}$ 。3- (1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン 1.2 g
- 15 をクロロホルム 10 ml に懸濁させ、臭化水素酸の酢酸溶液 5 ml を滴下した。反応終了後、溶媒を濃縮して得られた残渣にアセトンを加えて析出した結晶を濾取し、3- (ピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩 1.1 g を得た。融点  $>270^{\circ}\text{C}$ 。

#### 実施例 8 2

- 20 実施例 8 1 で得られた 3- (ピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩 1.1 g をアセトニトリル 20 ml に懸濁し、37% ホルムアルデヒド (2.8 ml) を加えて氷冷下で水素化シアノホウ素ナトリウム (0.66 g) を加えた。酢酸 0.36 ml を滴下して終夜で反応させた。反応終了後、溶媒を濃縮し、得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を濃縮して
- 25 析出した結晶をイソプロピルアルコール-メタノールで再結晶し、3- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン 1/5 水

付加物 0.18 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :  
1.60–1.69 (2H, m), 1.86–1.94 (4H, m), 2.1  
9 (3H, s), 2.34–2.41 (1H, m), 2.82–2.91 (2  
H, m), 6.36 (1H, s), 7.41 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.5  
5 9 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.63–7.67 (1H, m), 8.12 (1  
H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.21 (1H, br s).

#### 別途合成法

2, 2, 6, 6-テトラメチルピリジン 9.0 mL をテトラヒドロフラン 8  
0 mL に溶解し、氷冷下で  $n$ -ブチルリチウム (1.6 mol/L) 40 m  
10 L を滴下した。氷冷下で 30 分間攪拌し、続いて  $-78^\circ\text{C}$  まで冷却した。反  
応液に  $N$ ,  $N$ -ジエチル-2-メチルベンズアミド 10 g のテトラヒドロフ  
ラン溶液 80 mL を滴下し、 $0^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応液を  $-78^\circ\text{C}$  まで  
冷却し、4-シアノ-1-メチルピペリジン 5.0 g のテトラヒドロフラン  
溶液 80 mL を滴下した。そのまま反応液を室温まで上昇させた。反応終了  
15 後、反応液に炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を  
飽和食塩水で洗浄し、続いて硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して析  
出した結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、3-(1-メチルピペリジ  
ン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンの粗結晶を得た。この粗結  
晶を 1 mol/L 塩酸水に溶解し、炭酸カリウム水溶液で中和して析出した  
20 結晶を濾取し、3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノ  
リン-1-オン 5.3 g を得た。融点  $255-257^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$  (40  
0 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.60–1.69 (2H, m), 1.86  
–1.94 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.34–2.41 (1H,  
m), 2.82–2.91 (2H, m), 6.36 (1H, s), 7.41 (1  
25 H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.63–7.  
67 (1H, m), 8.12 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.21 (1H,  
br s). MS (EI) 242 (M $^+$ ).

#### 実施例 83

- 1-オキソ-2H-イソキノリン-3-カルボン酸 0.56 g、4-メチル  
 ピペラジン 0.33 g、およびトリエチルアミン 0.84 ml をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、室温でベンゾトリアゾール-1-イルオキシ  
 ートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート 1.  
 5 45 g を加えた。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、続  
 いて炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。  
 溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し  
 た。クロロホルム：メタノール=10：1 流出分を濃縮して得られた残渣に  
 酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、  
 10 3-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)-2H-イソキノ  
 リン-1-オン 0.29 g を得た。融点 170-172℃

#### 実施例 84

- 2-メチル安息香酸および3-ジメチルアミノプロピオニトリルを用いて実  
 施例 81 と同様の方法で反応を行い、3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)  
 15 -2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 85

2-メチル安息香酸および4-ジメチルアミノブチロニトリルを用いて実施  
 例 81 と同様の方法で反応を行い、3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)  
 -2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 20 実施例 86

2-メチル安息香酸および3-シアノ-1-アザビシクロ[2.2.2]オ  
 クタンを用いて実施例 81 と同様の方法で反応を行い、3-(1-アザビシ  
 クロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン  
 を得る。

#### 25 実施例 87

2-メチル安息香酸および3-シアノメチル-1-アザビシクロ[2.2.

2] オクタンを用いて実施例 8 1 と同様の方法で反応を行い、3- ( (1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イル) メチル) -2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 8 8

- 5 2-メチル安息香酸および3-シアノ-8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタンを用いて実施例 8 1 と同様の方法で反応を行い、3- (8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 8 9

- 10 2, 3-ジメチル安息香酸および3-ジメチルアミノプロピオニトリルを用いて実施例 8 1 と同様の方法で反応を行い、5-メチル-3- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 9 0

- 4- (ジメチルアミノ) ブチロニトリル 4. 4 g をテトラヒドロフラン 40 mL に溶解し、氷冷下で 1 mol/L ボラン/テトラヒドロフラン溶液 40 mL を滴下した。反応終了後反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 流出分を濃縮して (4- (ジメチルアミノ) ブチロニトリル-N1) 20 トリヒドロボロン 2. 8 g を得た。

- N, N-ジメチル-2, 3-ジメチルベンズアミド 3. 9 g と (4- (ジメチルアミノ) ブチロニトリル-N1) トリヒドロボロンを用いて実施例 8 2 と同様に反応を行い (3- (3- (ジメチルアミノ) プロピル) -5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン-N1) トリヒドロボロン 2. 0 g を得た。 (3- (3- (ジメチルアミノ) プロピル) -5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン-N1) トリヒドロボロン 2. 0 g をアセトン 20 mL に溶解し、室温で濃塩酸 1 mL を加えた。反応終了後溶媒を濃縮して得られた残渣にトルエンを加えて水で抽出した。水層に炭酸カリウムを加えて塩基性

とし、クロロホルムで抽出後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、富士シリシア化学）にて精製し、クロロホルム流出分を濃縮して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、3-（3-（ジメチルアミノ）プロピル）-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.5 gを得た。融点105-106°C。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.79-1.89 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.39 (2H, t, J=6 Hz), 2.49 (3H, s), 2.69 (2H, t, J=6 Hz), 6.34 (1H, s), 7.31 (1H, t, J=8 Hz), 7.42 (1H, d, J=1 Hz, 7 Hz), 8.23 (1H, d, J=8 Hz), 11.37 (1H, br s).

#### 実施例 9 1

2, 3-ジメチル安息香酸および3-シアノ-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタンを用いて実施例 8 1と同様の方法で反応を行い、3-（1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3-イル）-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 9 2

2, 3-ジメチル安息香酸および3-シアノメチル-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタンを用いて実施例 8 1と同様の方法で反応を行い、3-（（1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3-イル）メチル）-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 9 3

N, N-ジメチル-2, 3-ジメチルベンズアミド7. 6 gと4-シアノ-1-t-ブトキシカルボニルピペリジン9. 0 gを用いて実施例 8 2と同様に反応を行い3-（1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル）-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン6. 4 gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50 (9H, s), 1.62-1.82 (2H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.63-2.95 (3

H, m), 6.42 (1H, s), 7.34 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.30 (1H, brs).

- 3-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-メチル-  
 5 2*H*-イソキノリン-1-オン 9.4 g をアセトン 100 mL に懸濁し、室  
 温で濃塩酸 10 mL を加えた。反応終了後、溶媒を濃縮して得られた結晶を  
 アセトンにて洗浄し、3-(ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2*H*-  
 イソキノリン-1-オン塩酸塩 6.5 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.79-1.95 (2H, m), 2.09-2.17 (2H, m),  
 10 2.48 (3H, s), 2.73-3.17 (3H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 6.29 (1H, s), 7.33 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ),  
 7.53 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 9.00 (1H, brs), 9.24 (1H, brs), 11.36  
 (1H, brs). MS (EI): 242 (M+).

#### 15 実施例 94

2,3-ジメチル安息香酸および3-シアノ-8-メチル-8-アザビシクロ  
 ロ [3.2.1] オクタンを用いて実施例 81 と同様の方法で反応を行い、  
 5-メチル-3-(8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン  
 -3-イル)-2*H*-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 20 実施例 95

- N,N-ジエチル-3-クロロ-2-メチルベンズアミド 1.0 g と4-シ  
 アノ-1-メチルピペリジン 0.7 g を用いて実施例 82 と同様に反応を行  
 い、5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2*H*-イソキ  
 ノリン-1-オン 1.2 g を得た。融点 227-229°C.  $^1\text{H-NMR}$  (4  
 25 00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.36 (brs, 1H), 8.27 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.68 (dd,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  
 1.1, 1H), 7.33 (t,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H),

6.70 (s, 1H), 3.03 (d,  $J=11.5\text{ Hz}$ , 2H),  
 2.59–2.45 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.  
 20–1.75 (m, 6H). MS (EI): 276 (M+)

#### 実施例 96

- 5 3-ブロモ-2-メチル安息香酸および4-シアノ-1-メチルピペリジン  
 を用いて実施例 81 と同様の方法で反応を行い、5-ブロモ-3-(1-メ  
 チルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 97

- ジイソプロピルアミン 6.2 ml をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、  
 10 -78°C で n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.59M, 28 ml) を  
 滴下した。0°C で 30 分攪拌し、-78°C まで冷却した。反応液に 2-ベン  
 ジル安息香酸 4.2 g のテトラヒドロフラン溶液 20 ml を滴下し、0°C で  
 30 分攪拌し、-78°C まで冷却した。反応液に 1-ベンジルオキシカルボ  
 ニル-4-シアノピペリジン 5.3 g のテトラヒドロフラン溶液 20 ml を  
 15 滴下し、-78°C で 1 昼夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸  
 エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して得られた残  
 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノ  
 ール=40：1 流出分を濃縮して析出した結晶をジイソプロピルエーテルを  
 加えて濾取し、3-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)  
 20 -4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 2.1 g を白色結晶として  
 得た (融点 276–278°C)。3-(1-ベンジルオキシカルボニルピペ  
 リジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 2.0  
 g をクロロホルム 10 ml に懸濁させ、臭化水素酸の酢酸溶液 5 ml を滴下  
 した。反応終了後、溶媒を濃縮して得られた残渣にアセトンを加えて析出し  
 25 た結晶を濾取し、4-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イ  
 ソキノリン-1-オン臭化水素酸塩 1.5 g を得た。融点 > 270°C。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.71–1.75 (2H, m), 2.



0.5–2.15 (2H, m), 2.54–2.68 (2H, m), 3.23–3.29 (2H, m), 6.84 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ), 7.42–7.58 (5H, m), 8.20–8.22 (1H, m), 8.69 (1H, br s), 11.09 (1H, br s).

#### 5 実施例 98

実施例 97 で得られた 4-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩 2.2 g をアセトニトリル 40 ml に懸濁し、37%ホルムアルデヒド (2.3 ml) を加えて氷冷下で水素化シアノホウ素ナトリウム (0.054 g) を加えた。酢酸 0.28 ml を  
 10 滴下して終夜で反応させた。反応終了後、溶媒を濃縮し、得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を濃縮して析出した結晶に酢酸エチルを加えて濾取し、3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 1/5 水付加物 0.18 g を得た。融点 258–260°C/分解。  
 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65–1.82 (6H, m), 2.24 (3H, s), 2.39–2.44 (1H, m), 2.83–2.89 (2H, m), 7.02 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.23–7.26 (2H, m), 7.41–7.53 (5H, m), 8.43 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, br s).

#### 20 実施例 99

N,N-ジエチル-2-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド 1.0 g と 4-シアノ-1-メチルピペリジン 0.6 g を用いて実施例 82 と同様に反応を行い、4-(4-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.4 g を得た。融点 209–  
 25 211°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.82 (br s, 1H), 8.41 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.57–7.38 (m, 2H), 7.20–6.95 (m, 5H),

3.88 (s, 3H), 2.87 (d,  $J=9.8\text{ Hz}$ , 2H),  
 2.50–2.40 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.  
 97–1.75 (m, 4H), 1.66 (d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ,  
 2H).

#### 5、実施例100

N, N-ジエチル-2-(4-クロロベンジル) ベンズアミド1.0gと4-  
 シアノ-1-メチルピペリジン0.6gを用いて実施例82と同様に反応  
 を行い、4-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-  
 イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.4gを得た。融点254–25  
 10 6°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.56 (b  
 r s, 1H), 8.41 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.5  
 7–7.30 (m, 4H), 7.17 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 2  
 H), 6.96 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 2.87 (d,  
 $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H), 2.43–2.30 (m, 1H), 2.  
 15 23 (s, 3H), 1.90–1.58 (m, 6H).

#### 実施例101

3, 5-ジブロモ-2-メチル安息香酸および1-ベンジルオキシカルボニ  
 ル-4-シアノピペリジンを用いて実施例81と同様の方法で反応を行い、  
 5, 7-ジブロモ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-  
 20 1-オンを得る。

#### 実施例102

3-メトキシ-2-メチル安息香酸および1-ベンジルオキシカルボニル-  
 4-シアノピペリジンを用いて実施例81と同様の方法で反応を行い、5-  
 メトキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン  
 25 を得る。

#### 実施例103

実施例102で得られた5-メトキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-2

H-イソキノリン-1-オンを用いて実施例19と同様の方法で反応を行い、5-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例104

- 5 3-フルオロ-2-メチル安息香酸および1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジンを用いて実施例81と同様の方法で反応を行い、5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例105

- 10 3-トリフルオロメチル-2-メチル安息香酸および4-シアノ-1-メチルピペリジンを用いて実施例81と同様の方法で反応を行い、3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-トリフルオロメチル-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例106

- 15 N, N-ジエチル-3-フルオロ-2-メチルベンズアミド1.0gと4-シアノ-1-メチルピペリジン0.7gを用いて実施例82と同様に反応を行い、5-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.5gを得た。融点220-222°C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.24 (br s, 1H), 8.12 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.02 (d, J=11.7Hz, 2H), 2.57-2.41 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.11 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.02 (d, J=13.4Hz, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H). MS (EI): 260 (M+)
- 20
- 25

#### 実施例107

N, N-ジエチル-3-メトキシ-2-メチルベンズアミド1.0gと4-

シアノ-1-メチルピペリジン0.6gを用いて実施例82と同様に反応を行い、5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.2gを得た。融点239-242°C,  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.24 (br s, 1 H), 7.68 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.85 (d,  $J=11.5\text{Hz}$ , 2H), 2.43-2.28 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H). MS (EI): 272 (M+)

#### 実施例108

5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1.0gを用いて実施例19と同様に反応を行い、5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.1gを得た。融点>280/dec.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.11, (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.56 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (s, 1H), 2.85 (d,  $J=11.4\text{Hz}$ , 2H), 2.45-2.25 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.99-1.80 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 2H). MS (EI): 258 (M+)

#### 別途合成法

5-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン3.0gをメタノール30mLに溶解し、室温で30%塩酸/メタノール3mLを加えた。反応終了後、溶媒を濃縮して析出した結晶を濾取し、5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩2.9gを得た。融点269

-271°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1  
 1.28 (brs, 1H), 10.23 (brs, 1H), 7.  
 57 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (t,  $J=7.8$   
 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.4  
 5 2 (s, 1H), 3.49 (d,  $J=11.7\text{Hz}$ , 2H), 3.  
 08-2.91 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.70  
 -2.60 (m, 1H), 2.16 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2  
 H), 1.93-1.78 (m, 2H). MS (EI): 258 (M  
 +)

#### 10 実施例109

3-クロロ-2-ベンジル安息香酸および4-シアノ-1-メチルピペリジ  
 ンを用いて実施例97と同様の方法で反応を行い、5-クロロ-3-(1-  
 メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-  
 オンを得る。

#### 15 実施例110

5-クロロ-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン1g、1-メ  
 チルピペラジン(2ml)を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い5-  
 (4-メチルピペラジン-1-イル)-6H-チエノ[2,3-c]ピリジ  
 ン-7-オン53mgを得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  
 20 2.38 (3H, s), 2.58-2.63 (4H, m), 3.23-3.3  
 0 (4H, m), 5.95 (1H, s), 7.08 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
 7.62 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 11.35 (1H, brs).

#### 実施例111

5-クロロ-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 4-ジメチ  
 25 ルアミノピペリジン2mlを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い5-  
 (4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-6H-チエノ[2,3-c]  
 ピリジン-7-オンを得る。

## 実施例 112

6-クロロ-5H-チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-オン 1 g、1-メ  
チルピペラジン (5 ml) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い 6-  
(4-メチルピペラジン-1-イル) -5H-チエノ [3, 2-c] ピリジ  
5 ン-4-オン 35 mg を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :  
2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 6.02 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=5 Hz),  
7.45 (1H, d, J=5 Hz), 11.35 (1H, br s).

## 実施例 113

10 6-クロロ-5H-チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-オン、4-ジメチ  
ルアミノピペリジン (2 ml) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い  
6-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) -5H-チエノ [3, 2-  
c] ピリジン-4-オンを得る。

## 実施例 114

15 3-クロロ-2H-ベンズ [f] イソキノリン-1-オン 1 g、4-メチル  
ピペラジン (5 ml) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い 3-(4-  
メチルピペラジン-1-イル) -2H-ベンズ [f] イソキノリン-1-  
オン 0.21 g を得た。融点 253-254°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400  
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.36 (3H, s), 2.71-2.72 (4H,  
20 br s), 3.46-3.47 (4H, br s), 6.55 (1H, s), 7.  
58-7.66 (3H, m), 7.88 (1H, d, J=8 Hz), 8.22  
(1H, d, J=8 Hz), 8.39 (1H, d, J=8 Hz).

## 実施例 115

25 3-クロロ-2H-ベンズ [f] イソキノリン-1-オン 1 g、4-ジメチ  
ルアミノピペリジン (5 ml) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い  
3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) -2H-ベンズ [f] イ  
ソキノリン-1-オン 77 mg を得た。融点 232-233°C/分解。<sup>1</sup>H-  
NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.83-1.89 (2H, m),

2. 05-2. 08 (2H, m), 2. 39-2. 41 (7H, m), 2. 93-2. 99 (2H, m), 3. 98-4. 00 (2H, m), 6. 55 (1H, s), 7. 57-7. 65 (3H, m), 7. 87 (1H, d, J=8Hz), 8. 23 (1H, d, J=8Hz), 8. 38 (1H, d, J=8Hz).

#### 5 実施例 116

3-クロロ-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン1g、4-メチルピペラジン(5ml)を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン0. 35gを得た。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2. 44 (3H, s), 2. 70-2. 76 (4H, m), 3. 44-3. 50 (4H, m), 5. 92 (1H, s), 7. 40 (1H, d, J=9Hz), 7. 49 (1H, t, J=7Hz), 7. 62 (1H, t, J=8Hz), 7. 81 (1H, d, J=8Hz), 7. 87 (1H, d, J=9Hz), 10. 03 (1H, d, J=8Hz), 12. 22 (1H, br S).

#### 15 実施例 117

3-クロロ-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン1g、4-ジメチルアミノピペリジン(2ml)を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン0. 56gを得た。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 78-1. 88 (2H, m), 2. 01-2. 06 (2H, m), 2. 34 (6H, s), 2. 34-2. 42 (1H, m), 2. 38-2. 45 (2H, m), 4. 02-4. 06 (2H, m), 5. 91 (1H, s), 7. 38 (1H, d, J=9Hz), 7. 47 (1H, t, J=7Hz), 7. 64 (1H, t, J=7Hz), 7. 79 (1H, d, J=7Hz), 7. 85 (1H, d, J=9Hz), 10. 06 (1H, d, J=8Hz), 12. 04 (1H, br S).

#### 実施例 118

7-クロロ-6H-1, 6-ナフチリジン-5-オン、1-メチルピペラジ

ンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6H-1, 6-ナフチリジン-5-オンを得る。

#### 実施例119

7-クロロ-6H-1, 6-ナフチリジン-5-オン、4-ジメチルアミノ  
5 ピペリジンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い7-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-6H-1, 6-ナフチリジン-5-オンを得る。

#### 実施例120

2-アミノ-3-メチルベンズアミド6.0g、トリエチルアミン11.2  
10 mlをジメチルホルムアミド60mlに溶解し、氷冷下で1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルカルボニルクロリド16.9gを加えた。2時間室温で攪拌し、水およびクロロホルムを加えて析出した結晶を濾取して化合物2-((1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)アミノ-3-メチルベンズアミドを6.8g得た。濾液  
15 をクロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して析出した結晶をクロロホルムで濾取し、さらに2.2gを得た。濾液を濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2.0g、あわせて11gを得た。

この化合物をピリジン28mlと水28mlの混合溶媒に懸濁させ、2N水  
20 酸化ナトリウム水2.8mlを加えて室温で4日間攪拌した。反応終了後、析出した結晶を濾取し、水で洗浄して2-(1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン8.7gを得た。

この化合物8.7gを臭化水素酸の酢酸溶液に溶解させ、終夜で攪拌した。  
25 反応終了後、析出した結晶を濾取し、臭化水素酸塩を得た。この結晶をアルカリ化し、エタノールで再結晶を行い、8-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン5gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (400



MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.62–1.83 (4H, m), 2.42–2.56 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.60–2.68 (1H, m), 2.95–3.05 (2H, m), 3.32 (1H, br s), 7.31 (1H, t,  $J=8$ Hz), 7.62 (1H, d,  $J=8$ Hz), 7.90 (1H, d,  $J=8$ Hz).

#### 実施例 121

実施例 120 で得られた 2- (ピペリジン-4-イル) -8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン 0.9 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、2- (1-メチルピペリジン-4-イル) -8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン 0.42 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00–2.15 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.55–2.64 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.96–3.04 (2H, m), 7.32 (1H, t,  $J=8$ Hz), 7.58 (1H, d,  $J=7$ Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8$ Hz), 10.81 (1H, br s).

#### 15 実施例 123

2-アミノ-3-メトキシベンズアミド 2.0 g と 1- (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イルカルボニルクロリド 6.2 g を用いて実施例 120 および実施例 82 と同様の方法で反応を行い、8-メトキシ-2- (1-メチルピペリジン-4-イル) -3H-キナゾリン-4-オン 0.22 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.78–1.92 (6H, m), 2.18 (3H, s), 2.47–2.52 (1H, m), 2.80–2.88 (2H, m), 3.89 (3H, s), 7.31 (1H, t,  $J=8$ Hz), 7.38 (1H, d,  $J=8$ Hz), 7.63 (1H, d,  $J=7$ Hz), 12.14 (1H, br s).

#### 25 実施例 124

実施例 123 で得られた 8-メトキシ-2- (1-メチルピペリジン-4-イル) -3H-キナゾリン-4-オンを用いて実施例 19 と同様の方法で反

応を行い、8-ヒドロキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3  
H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 125

- 2-アミノ-3-フルオロベンズアミドと1-(ベンジルオキシカルボニル)  
5 ピペリジン-4-イルカルボニルクロリドを用いて実施例 120 および実施  
例 82 と同様の方法で反応を行い、8-フルオロ-2-(1-メチルピペリ  
ジン-4-イル)-3 H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 126

- 2-アミノ-3-クロロベンズアミドと1-(ベンジルオキシカルボニル)  
10 ピペリジン-4-イルカルボニルクロリドを用いて実施例 120 および実施  
例 82 と同様の方法で反応を行い、8-クロロ-2-(1-メチルピペリジ  
ン-4-イル)-3 H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 127

- 2-アミノ-3-ブロモベンズアミドと1-(ベンジルオキシカルボニル)  
15 ピペリジン-4-イルカルボニルクロリドを用いて実施例 120 および実施  
例 82 と同様の方法で反応を行い、8-ブロモ-2-(1-メチルピペリジ  
ン-4-イル)-3 H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 128

- 2-アミノ-3-メトキシベンズアミドと4-ジメチルアミノシクロヘキサ  
20 ンカルボニルクロリドを用いて実施例 120 と同様の方法で反応を行い、8  
-メトキシ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3 H  
-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 129

- 実施例 128 で得られた8-メトキシ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘ  
25 キサン-1-イル)-3 H-キナゾリン-4-オンを用いて実施例 19 と同  
様の方法で反応を行い、8-ヒドロキシ-2-(4-ジメチルアミノシクロ

ヘキサン-1-イル) - 3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 130

2-アミノ-3-フルオロベンズアミドと4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、8  
5 ーフルオロ-2- (4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル) - 3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 131

2-アミノ-3-クロロベンズアミドと4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、8  
10 クロロ-2- (4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル) - 3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 132

2-アミノ-3-ブロモベンズアミドと4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、8  
15 ブロモ-2- (4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル) - 3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 133

2-アミノベンズアミドと(1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イル) カルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行  
20 い、2- (1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イル) - 3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 134

2-アミノベンズアミドと(1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イル) アセチルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、  
25 2- ( (1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イル) メチル) - 3H-キナゾリン-4-オンを得る。

## 実施例 135

- 2-アミノベンズアミドと(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、2-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

## 実施例 136

2-アミノベンズアミドと4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

## 10 実施例 137

- 2-アミノ-3-メチルベンズアミドと4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、8-メチル-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン4.6mgを得た。融点181-183°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.83-1.85(6H, m), 2.05-2.35(10Hz, m), 2.61(3H, s), 2.94-2.96(1H, m), 7.34(1H, t, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

## 実施例 138

- 20 2-アミノ-3-メチルベンズアミドと(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)カルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン17.7mgを得た。融点230-231°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12-1.14(1H, m), 1.76-1.92(4H, m), 2.29-2.32(1H, m), 2.65(3H, s), 2.94-2.96(1

H, m), 3.05–3.09 (3H, m), 3.24–3.26 (2H, m), 4.02–4.04 (1H, m), 7.37 (1H, t, J=8Hz), 7.64 (1H, d, J=8Hz), 8.11 (1H, d, J=8Hz).

#### 実施例 139

- 5 2-アミノ-3-メチルベンズアミドと(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)アセチルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メチル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン27mgを得た。  
融点187–188℃/分解。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 10 1.65–2.10 (5H, m), 2.56–2.59 (5H, m), 2.80–2.85 (1H, m), 3.00–3.14 (5H, m), 3.35–3.41 (2H, m), 7.29–7.33 (1H, t, J=8Hz), 7.57 (1H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz).

#### 実施例 140

- 15 2-アミノベンズアミドと3-ジメチルアミノプロピオニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 141

- 2-アミノベンズアミドと4-ジメチルアミノブチリルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 142

- 2-アミノベンズアミドと6-ジメチルアミノヘキサン酸クロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 143

2-アミノ-3-メチルベンズアミドと(8-メチル-8-アザビシクロ[3.  
2. 1]オクタン-3-イル)カルボニルクロリドを用いて実施例120と  
同様の方法で反応を行い、8-メチル-2-(8-メチル-8-アザビシク  
ロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オンを得  
5 る。

#### 実施例144

2-アミノ-3-メチルベンズアミド3.24gと3-(ジメチルアミノ)  
プロパン酸塩酸塩3.38gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行  
い8-メチル-2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3H-キナゾリン  
10 -4-オンを936mg(50%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.18 (6H, s), 2.69-3.2  
0 (7H, m), 7.32 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H,  
d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

#### 実施例145

15 2-アミノ-3-メチルベンズアミド3.24gと4-(ジメチルアミノ)  
ブタン酸塩酸塩3.69gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い  
8-メチル-2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3H-キナゾリン  
-4-オンを177mg(3%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.91-1.97 (2H, m), 2.4  
20 0 (6H, s), 2.49-2.53 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.  
88-2.91 (2H, m), 7.26-7.73 (1H, m), 7.55 (1  
H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ).

#### 実施例146

2-アミノ-3-メチルベンズアミド3.26gと6-(ジメチルアミノ)  
25 ヘキサン酸塩酸塩2.49gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行  
い8-メチル-2-[5-(ジメチルアミノ)ペンチル]-3H-キナゾリ  
ン-4-オンを622mg(14%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.44-1.49 (4H, m), 1.8

0-1. 88 (2H, m), 2. 24 (6H, s), 2. 31-2. 34 (2H, m), 2. 67 (3H, s), 2. 66-2. 71 (2H, m), 7. 26-7. 29 (1H, m), 7. 54 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8. 06 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

#### 5 実施例 147

2-メチル安息香酸 1. 8 g および 1-シアノ-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン 2. 0 g を用いて実施例 81 と同様の方法で反応を行い、3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0. 39 g を得た。融点  $256-258^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 40-1. 46 (2H, m), 1. 55-1. 65 (2H, m), 2. 07-2. 14 (4H, m), 2. 25-2. 35 (1H, m), 2. 35 (6H, s), 2. 42-2. 51 (1H, m), 6. 32 (1H, s), 7. 43 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7. 49 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7. 62 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8. 37 (1H, t, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 10. 31-10. 80 (1H, m).

#### 実施例 148

2-メチル安息香酸 1. 8 g および 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブチロニトリル 2. 2 g を用いて実施例 81 と同様の方法で反応を行い、3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン 0. 027 g を得た。融点  $120-122^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 83-1. 88 (2H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 42-2. 66 (12H, m), 6. 22 (1H, s), 7. 36-7. 43 (2H, m), 7. 55-7. 59 (1H, m), 8. 33 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11. 35 (1H, br s).

#### 25 実施例 151

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1. 0 g、(R)-3-ヒドロキシメチル-1-メチルピペラジン 2. 0 g を用いて実施例 1 と同様に反応さ

せ、(R)-3-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.3gを得た。融点172-174°C。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.35 (brs, 1H), 8.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.10-3.90 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.14-2.95 (m, 1H), 2.75-2.20 (m, 6H)

#### 10 実施例152

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、(S)-3-ヒドロキシメチル-1-メチルピペラジン2.0gを用いて実施例1と同様に反応させ、(S)-3-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.3gを得た。融点169-171°C。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.41 (brs, 1H), 8.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.15-3.91 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.14-2.95 (m, 1H), 2.75-2.20 (m, 6H)

#### 実施例153

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0gと2-ヒドロキシメチル-1-メチルピペラジン1.4gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン0.3gを得た。融点 232-234°C, <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.13 (1H, br. s), 2.20-2.35 (1H, m), 2.24 (3H,



s), 2.38 (3H, s), 2.58 (1H, t,  $J=10\text{ Hz}$ ), 2.70–2.85 (2H, m), 3.30–3.70 (4H, m), 4.63 (1H, t,  $J=5\text{ Hz}$ ), 5.64 (1H, s), 7.09 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 1  
5 1.17 (1H, s). MS (EI): 287 ( $M^+$ )

#### 実施例154

2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩1.0gと2-エトキシカルボニル-1-メチルピペラジン0.7gを用いて実施例18と同様に反応を行い、3-(3-エトキシカルボニル-4-メチルピペラジ  
10 ン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.5gを得た。融点105–109°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11.15 (s, 1H), 7.99 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.53 (t,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.20 (t,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 5.  
15 80 (s, 1H), 3.52 (d,  $J=10.5\text{ Hz}$ , 1H), 4.12 (q,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 2H), 3.16 (d,  $J=5.1\text{ Hz}$ , 1H), 3.06–2.90 (m, 4H), 2.35–2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.20 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 3H).

#### 20 実施例155

2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩1.0gと2-メチルピペラジン0.6gを用いて実施例18と同様に反応を行い、3-(3-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.3gを得た。融点164–167°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DM}$   
25  $\text{SO}-d_6$ )  $\delta$ : 11.03 (br s, 1H), 7.98 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.51 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.17 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 1H), 5.72 (s, 1H), 3.48 (d,  $J=$

11.5 Hz, 2H), 2.90 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H),  
 2.80–2.70 (m, 2H), 2.60–2.40 (m, 2H),  
 2.21 (t,  $J=11.0$  Hz, 1H), 0.99 (d,  $J=$   
 6.4 Hz, 3H).

#### 5 実施例156

2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩1.0 gと  
 (S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルピペラジン0.7 gを用い  
 て実施例18と同様に反応を行い、(S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-  
 メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.3 g  
 10 を得た。融点173–174°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO  
 - $d_6$ )  $\delta$ : 11.10 (s, 1H), 7.99 (d,  $J=7.$   
 8 Hz, 1H), 7.52 (t,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.  
 42 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.19 (t,  $J=7.3$   
 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.57 (b r s, 1  
 15 H), 3.67–3.49 (m, 3H), 3.45–3.28 (m,  
 2H), 2.77–2.15 (m, 2H), 2.56 (t,  $J=$   
 10.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (b r  
 s, 1H)

#### 別途合成法

20 3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン4.0 gと (S)-2-ヒドロ  
 キシメチルピペラジン5.5 gを用いて実施例1と同様に反応を行い (S)  
 -3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリ  
 ン-1-オン4.5 gを得た。(S)-3-(3-ヒドロキシメチルピペラジ  
 ン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン4.5 gをアセトニトリル  
 25 80 mLおよび37%ホルマリン水溶液8.2 mLに溶解し、氷冷下で水素  
 化シアノホウ素ナトリウム3.4 gおよび酢酸0.85 mLを加えた。反応  
 終了後反応液を濃縮して得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加えてクロロ  
 ホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後シリカゲル

カラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム：メタノール＝４：１流出分を濃縮して析出した結晶をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、  
 (S)－３－(３－ヒドロキシメチル－４－メチルピペラジン－１－イル)－２H－イソキノリン－１－オン 3.3 g を得た。

#### 5 実施例 157

２－メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩 1.0 g と  
 (R)－２－(ヒドロキシメチル)－１－メチルピペラジン 0.7 g を用い  
 て実施例 18 と同様に反応を行い、(R)－３－(３－ヒドロキシメチル－４  
 １－メチルピペラジン－１－イル)－２H－イソキノリン－１－オン 0.4 g  
 10 を得た。融点 171－173℃. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO  
 -d<sub>6</sub>) δ: 11.10 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.8 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.57 (br s, 1  
 15 H), 3.67－3.49 (m, 3H), 3.45－3.28 (m, 2H), 2.77－2.15 (m, 2H), 2.56 (t, J=10.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (br s, 1H)

#### 実施例 158

20 ３－(１－メチルピペリジン－４－イル)－２H－イソキノリン－１－オン  
 2.0 g をメタノール 20 mL に溶解し、10%パラジウム－炭素 1.0 g  
 の存在下 40 気圧、70℃で水素添加を行った。反応終了後、反応液をろ過  
 し、濾液を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ク  
 ロロホルム：メタノール＝10：1 流出分を濃縮して得られた残渣にイソプ  
 25 ロピルエーテルを加えて析出した結晶をろ取し、３－(１－メチルピペリジ  
 ン－４－イル)－３, 4-ジヒドロ－２H－イソキノリン－１－オン 0.1  
 g を得た。融点 139－141℃. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.48

(t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.38 (t,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 1H), 6.32 (br s, 1H), 3.52 (br s, 1H), 3.15–2.90 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (br s, 1H), 2.00–1.70 (m, 4H), 1.58–1.30 (m, 2H).

#### 実施例 159

2-アミノ-3-メチルベンズアミド 3.24 g と 3-(ジエチルアミノ)プロパン酸塩酸塩 4.00 g を用いて実施例 120 と同様の方法で反応を行い 8-メチル-2-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3H-キナゾリン-4-オンを 82 mg (8%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.13 (6H, m), 2.60 (3H, s), 2.65–2.71 (4H, m), 2.81–2.87 (4H, m), 7.24–7.29 (1H, m), 7.53 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 12.58 (1H, m).

#### 15 実施例 162

2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩 1.0 g と 2,6-ジメチルピペラジン 0.6 g を用いて実施例 18 と同様に反応を行い、3-(3,5-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.3 g を得た。融点  $208-210^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10.98 (br s, 1H), 7.97 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.50 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.16 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 1H), 5.72 (s, 1H), 3.51 (d,  $J=10.5\text{ Hz}$ , 2H), 3.40–3.25 (m, 1H), 2.90–2.78 (m, 2H), 2.15 (t,  $J=11.0\text{ Hz}$ , 2H), 0.99 (d,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 6H).

#### 実施例 163

N, N-ジエチル-2-(4-メチルベンジル)ベンズアミド 1.0 g と 4

ーシアノー１－メチルピペリジン 0.6 g を用いて実施例 82 と同様に反応  
 を行い、４－（４－メチルフェニル）－３－（１－メチルピペリジン－４－  
 イル）－２H－イソキノリン－１－オン 0.3 g を得た。融点 244－24  
 6℃. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.49 (b  
 5 r s, 1H), 8.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.4  
 7 (t, J=6.6Hz, 1H), 7.40 (t, J=8.3Hz  
 z, 1H), 7.26 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.09  
 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.02 (d, J=7.6Hz,  
 1H), 2.86 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.50-2.  
 10 38 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22 (s, 3  
 H), 1.90-1.60 (m, 6H).

#### 実施例 164

N, N-ジエチル－２－（４－フルオロベンジル）ベンズアミド 1.0 g と  
 ４－シアノー１－メチルピペリジン 0.6 g を用いて実施例 82 と同様に反  
 15 応を行い、４－（４－フルオロフェニル）－３－（１－メチルピペリジン－  
 ４－イル）－２H－イソキノリン－１－オン 0.4 g を得た。融点 269－  
 271℃. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.5  
 3 (b r s, 1H), 8.41 (q, J=6.8Hz, 1H),  
 7.55-7.44 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H),  
 20 7.24-7.10 (m, 4H), 6.97 (d, J=7.6Hz,  
 1H), 2.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 2.44-2.  
 30 30 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.90-1.60  
 (m, 6H).

#### 実施例 165

25 ２－アミノ－３－メチルベンズアミド 3.38 g と 3-ピペリジノプロパン  
 酸塩酸塩 4.26 g を用いて実施例 120 と同様の方法で反応を行い 8-メ  
 チル－２－（２-ピペリジノエチル）－３H-キナゾリン－４-オンを 1.  
 04 g (55%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.51 (2H, m), 1.68–1.74 (4H, m), 2.56 (7H, m), 2.72–2.77 (2H, m), 2.81–2.86 (2H, m), 7.23–7.29 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

5 実施例166

2-アミノ-3-メチルベンズアミド3.24gと3-(モルホリン-4-イル)プロパン酸塩酸塩3.19gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い8-メチル-2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-3H-キナゾリン-4-オンを518mg (22%)得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.56–2.58 (4H, m), 2.64 (3H, s), 2.83–2.85 (2H, m), 2.89–2.92 (2H, m), 3.66–3.85 (4H, m), 7.31 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 12.02 (1H, m).

15 実施例167

N, N-ジエチル-2-(2-メトキシベンジル)ベンズアミド1.0gと4-シアノ-1-メチルピペリジン0.6gを用いて実施例82と同様に反応を行い、4-(2-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.2gを得た。融点153–

20 155°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.44 (brs, 1H), 8.39 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.50–7.32 (m, 3H), 7.11 (d,  $J=5.6$ , 1H), 7.09–6.98 (m, 2H), 6.94 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.68 (s, 3H), 2.92–2.80 (m, 25 2H), 2.40–2.26 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.82–1.50 (m, 6H).

実施例168

N, N-ジエチル-2-(3-メチルベンジル)ベンズアミド1.0gと4

ーシアノー１－メチルピペリジン 0.6 g を用いて実施例 82 と同様に反応  
 を行い、4－（３－メチルフェニル）－３－（１－メチルピペリジン－４－  
 イル）－２H－イソキノリン－１－オン 0.3 g を得た。融点 214－21  
 6℃. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.69 (b  
 5 r s, 1H), 8.41 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.4  
 8 (t, J=7.1Hz, 1H), 7.43－7.28 (m, 2  
 H), 7.27－7.10 (m, 1H), 7.08－6.95 (m,  
 3H), 2.95－2.80 (m, 2H), 2.50－2.38 (m,  
 1H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.1  
 10 0－1.60 (m, 6H).

#### 実施例 169

N, N-ジエチル-2-（2-メチルベンジル）ベンズアミド 1.0 g と 4  
 ーシアノー１－メチルピペリジン 0.6 g を用いて実施例 82 と同様に反応  
 を行い、4－（2-メチルフェニル）－３－（１－メチルピペリジン－４－  
 15 イル）－２H－イソキノリン－１－オン 0.3 g を得た。融点 249－25  
 1℃. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.62 (b  
 r s, 1H), 8.42 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.5  
 0－7.20 (m, 5H), 7.09 (d, J=7.1Hz, 1  
 H), 6.83 (d, J=7.3Hz (1H), 2.90－2.7  
 20 8 (m, 2H), 2.37－2.24 (m, 1H), 2.21 (s,  
 3H), 2.01 (s, 3H), 1.90－1.59 (m, 6H).

#### 実施例 170

N, N-ジエチル-2-（3-メトキシベンジル）ベンズアミド 1.0 g と  
 4-シアノー１－メチルピペリジン 0.6 g を用いて実施例 82 と同様に反  
 25 応を行い、4－（3-メトキシフェニル）－３－（１－メチルピペリジン－  
 4-イル）－２H－イソキノリン－１－オン 0.3 g を得た。融点 181－  
 183℃. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.5  
 5 (b r s, 1H), 8.40 (d, J=7.1Hz, 1H),

7.53–7.35 (m, 3H), 7.03 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J=5.9$  Hz, 2.4, 1H), 6.81 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.93–2.80 (m, 5 2H), 2.50–2.39 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.90–1.60 (m, 6H).

#### 実施例171

N,N-ジエチル-3-メトキシメチルオキシ-2-メチルベンズアミド1.5 gと4-シアノ-1-メチルピペリジン1.2 gを用いて実施例82と同  
 10 様に反応を行い、5-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1.2 gを得た。融点194–196°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.14 (br s, 1H), 8.00–7.95 (m, 1H), 7.38–7.25 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.29  
 15 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.00 (d,  $J=11.4$  Hz, 2H), 2.53–2.41 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17–1.95 (m, 4H), 1.90–1.75 (m, 2H). MS (EI): 302 (M+)

#### 実施例173

20 2-アミノ-3-メチルベンズアミド3.38 gと6-(ジエチルアミノ)ヘキサン酸塩酸塩3.24 gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い8-メチル-2-[5-(ジエチルアミノ)ペンチル]-3H-キナゾリン-4-オンを124 mg (8%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.90 (6H, m), 1.32–1.4  
 25 2 (4H, m), 1.70–1.78 (2H, m), 2.30–2.49 (6H, m), 2.58–2.66 (2H, m), 3.29 (3H, s), 7.29–7.33 (1H, m), 7.62 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 12.12 (1H, m).



## 実施例 174

2-アミノ-3-メチルベンズアミドと5-(ジエチルアミノ)ペンタン酸塩酸塩を用いて実施例120と同様の方法で反応を行い8-メチル-2-[4-(ジエチルアミノ)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

## 5 実施例 175

2-アミノ-3-メチルベンズアミド2.98gと5-(ジメチルアミノ)ペンタン酸塩酸塩2.45gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い8-メチル-2-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを2.10g(77%)得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.43-1.47 (2H, m), 1.68-1.72 (2H, m), 2.10 (6H, s), 2.22-2.25 (2H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 3.40 (3H, s), 7.27-7.32 (1H, m), 7.60 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ).

## 15 実施例 176

2-アミノ-3-メチルベンズアミド1.44gと4-(ピロリジン-1-イル)ブタン酸塩酸塩1.56gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い8-メチル-2-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]-3H-キナゾリン-4-オンを38mg得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.91-2.01 (6H, m), 2.59 (3H, s), 2.70-2.74 (6H, m), 2.92-2.95 (2H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.54 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ).

## 実施例 177

- 25 N,N-ジエチル-2-メチルニコチンアミド1.0gと4-シアノ-1-メチルピペリジン0.7gを用いて実施例82と同様に反応を行い、7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6H-1,6-ナフチリジン-5-オン1/10水付加物0.4gを得た。融点 $>240^\circ\text{C}$ /分解,  $^1\text{H-NMR}$  (4

00MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.60-1.70 (2H, m), 1.85-1.95 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.35-2.50 (1H, m), 2.86 (1H, d, J=8Hz), 6.40 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=8, 5Hz), 8.41 (1H, d, J=6Hz),  
 5 8.84 (1H, dd, J=5, 2Hz), 11.49 (1H, brs). MS (EI): 243 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例178

N, N-ジエチル-2, 3-ジメチルベンズアミド1.0gと4-シアノー  
 1-メチルピペリジン0.6gを用いて実施例82と同様に反応を行い、5  
 10 -メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン  
 -1-オン0.3gを得た。融点196-198°C. <sup>1</sup>H-NMR (400  
 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.24 (brs, 1H), 8.  
 22 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.45 (d, J=6.8  
 Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.4  
 15 2 (s, 1H), 3.04 (d, J=11.5Hz, 2H), 2.  
 58-2.43 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.37  
 (s, 3H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.07-1.  
 96 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H). MS (E  
 I): 256 (M<sup>+</sup>)

#### 20 実施例179

N, N-ジエチル-2-エチルベンズアミド1.0gと4-シアノー-1-メ  
 チルピペリジン0.8gを用いて実施例82と同様に反応を行い、4-メチ  
 ル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-  
 オン0.9gを得た。融点202-204°C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz,  
 25 CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.40 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.  
 38 (brs, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.  
 48-7.41 (m, 1H), 3.00 (d, J=11.7Hz,  
 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.32 (s, 3H),

2. 27 (s, 3H), 2. 15-2. 01 (m, 2H), 1. 89-1. 70 (m, 4H).

#### 実施例 180

N, N-ジエチル-3-(ジメチルアミノ)-2-メチルベンズアミド 1. 0 g と 4-シアノ-1-メチルピペリジン 0. 7 g を用いて実施例 82 と同様に反応を行い、5-(ジメチルアミノ)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0. 6 g を得た。融点 216-218°C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10. 51 (br s, 1H), 8. 04 (d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 34 (t, J=7. 8Hz, 1H), 7. 25 (d, J=7. 8Hz, 1H), 6. 68 (s, 1H), 2. 99 (d, J=11. 5Hz, 2H), 2. 78 (s, 6H), 2. 57-2. 43 (m, 1H), 2. 33 (s, 3H), 2. 16-1. 99 (m, 4H), 1. 88-1. 78 (m, 2H). MS (EI): 285 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 181

3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-1-オキシイソキノリン-5-カルボン酸塩酸塩 3. 7 g およびトリエチルアミン 4. 8 mL をテトラヒドロフラン 60 mL に懸濁し、ジフェニルリン酸アジド 2. 9 mL を加えて 4 時間加熱還流した。反応液にメタノール 40 mL を加えてさらに 4 時間加熱還流した。反応終了後溶媒を濃縮して得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加えて析出した結晶を濾取し、1, 3-ジ(3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-1-オキシイソキノリン-5-イル)ウレア 1. 0 g を得た。融点 > 280°C. 1, 3-ジ(3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-1-オキシイソキノリン-5-イル)ウレア 1. 0 g と 20%水酸化カリウム水溶液 10 mL に溶解し、10 時間加熱還流した。反応終了後反応液をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=3:1:

0.08 流出分を濃縮して析出した結晶を濾取しイソプロパノールで洗浄して5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.6 gを得た。融点222-224°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.90 (brs, 1H),  
 5 7.35 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.06 (t,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.45 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.85 (d,  $J=11.2\text{ Hz}$ , 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.78  
 10 -1.60 (m, 2H). MS (EI): 257 (M+)

#### 実施例182

N, N-ジエチル-2-(2-フルオロベンジル)ベンズアミド1.0 gと4-シアノ-1-メチルピペリジン0.6 gを用いて実施例82と同様に反応を行い、4-(2-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-  
 15 4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.4 gを得た。融点247-249°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.79 (brs, 1H), 8.43 (d,  $J=6.6$ , 1H), 7.56-7.35 (m, 3H), 7.30-7.12 (m, 3H), 6.96 (d,  $J=8.0$ , 1H), 2.95-2.80 (m, 2  
 20 H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.65 (d,  $J=13.9$ , 2H).

#### 実施例183

N, N-ジエチル-5-クロロ-2-メチルベンズアミド1.0 gと4-シ  
 25 アノ-1-メチルピペリジン0.7 gを用いて実施例82と同様に反応を行い、7-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.5 gを得た。融点253-255°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 11.39 (brs, 1H),

8.03 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 2.85 (d, J=11.5, 2H), 2.41-2.25 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.88 (dd, J=11.7, 10.2, 4H), 1.68-1.55 (m, 2H). MS (EI): 276 (M+)

#### 実施例184

5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩0.8gを用いて実施例158と同様に反応を行い、5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン0.1gを得た。融点216-218℃。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.66 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.29 (d, J=7.6, 1H), 7.10 (t, J=7.8, 1H), 6.94 (d, J=7.8, 1H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.76-1.45 (m, 5H), 1.40-1.20 (m, 3H). MS (EI): 260 (M+)

#### 実施例185

N,N-ジエチル-3-メトキシメチルオキシ-2-メチルベンズアミド1.5gと4-(ジメチルアミノ)ブチロニトリル1.0gを用いて実施例82と同様に反応を行い、5-メトキシメチルオキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン0.4gを得た。融点110-112℃。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.55 (br s, 1H), 7.99 (dd, J=4.9, 2.2, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.67 (t, J=6.4, 2H), 2.37 (t, J=6.1, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.83-1.75 (m, 2H). MS (EI): 290 (M+)

## 実施例 186

5-メトキシメチルオキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.3 g を用いて実施例 108 と同様に反応を行い、5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩 0.25 g を得た。141-143°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 11.22 (brs, 1H), 10.78-10.40 (m, 2H), 7.57 (d,  $J=8.1$ , 1H), 7.19 (t,  $J=7.8$ , 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.10-2.92 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.60-2.43 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H). MS (EI): 246 (M+)

## 実施例 187

N,N-ジエチル-3-メトキシメチルオキシ-2-メチルベンズアミド 1.5 g と 5-(ジメチルアミノ)ペンタンニトリル 1.0 g を用いて実施例 8 と同様に反応を行い、5-メトキシメチルオキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.4 g を得た。融点 109-111°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.71 (brs, 1H), 7.99 (dd,  $J=3.4$ , 2.6, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.61 (t,  $J=7.3$ , 2H), 2.35 (t,  $J=6.8$ , 2H), 2.25 (s, 6H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H). MS (EI): 304 (M+)

## 実施例 188

5-メトキシメチルオキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.3 g を用いて実施例 108 と同様に反応を行い、5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩 0.25 g を得た。融点 231-233°C.  $^1\text{H-NMR}$

(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.14 (brs, 1H), 10.01 (brs, 1H), 7.56 (d,  $J=8.1$ , 1H), 7.17 (t,  $J=8.1$ , 1H), 7.02 (d,  $J=6.8$ , 1H), 6.45 (s, 1H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.19 (t,  $J=7.1$ , 2H), 2.08 (s, 6H), 1.60 (t,  $J=7.6$ , 2H), 1.40 (t,  $J=7.3$ , 2H). MS (EI): 260 (M+)

#### 実施例189

N, N-ジエチル-3-メトキシメチルオキシ-2-メチルベンズアミド1.5gと3-(ピペリジン-1-イル)プロピオニトリル1.1gを用いて実施例82と同様に反応を行い、5-メトキシメチルオキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン0.5gを得た。5-メトキシメチルオキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン0.5gを用いて実施例108と同様に反応を行い、5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン0.4gを得た。融点261-263°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.29 (s, 1H), 10.51 (brs, 1H), 10.41-10.00 (brs, 1H), 7.57 (d,  $J=7.8$ , 1H), 7.22 (t,  $J=7.8$ , 1H), 7.10 (d,  $J=7.8$ , 1H), 6.58 (s, 1H), 3.44 (d,  $J=11.0$ , 2H), 3.40-3.23 (m, 2H), 3.01 (t,  $J=8.8$ , 2H), 2.95-2.80 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.48-1.30 (m, 1H). MS (EI): 272 (M+)

#### 実施例190

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド5.2gと4-シアノピリジン3.4gを用いて実施例82と同様に反応を行い、3-(4-ピリジル)-

2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩0.15水和物2.0gを得た。融点  
 >270°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.52 (1H, s),  
 7.61-7.67 (1H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 8.  
 25 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 8.36 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.  
 5 97 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 11.90 (1H, br s).

3-(4-ピリジル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩を遊離塩基に  
 戻し、1.8gを得た。この化合物をジメチルホルムアミド40mLに溶解  
 し、室温でヨウ化メチル0.48mLを加えた。反応終了後溶媒を濃縮して  
 得られた残渣をメタノール40mLに溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリ  
 10 ウム0.85gを加えた。反応終了後溶媒を濃縮して残渣に炭酸カリウム水  
 溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後  
 濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。  
 クロロホルム:メタノール=5:1流出分を濃縮して析出した結晶を濾取し、  
 3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-  
 15 2H-イソキノリン-1-オン0.96gを得た。融点222-223°C.  $^1$   
 $\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 2.55-2.  
 59 (2H, m), 2.66-2.69 (2H, m), 3.16-3.2  
 0 (2H, m), 6.30 (1H, s), 6.46 (1H, s), 7.4  
 1-7.45 (1H, m), 7.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.5  
 20 9-7.63 (1H, m), 8.33 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.3  
 7 (1H, br s).

#### 実施例191

N,N-ジエチル-2-メチルベンズアミド1.9gと1-ベンジル-3-  
 シアノピペリジン1.8gを用いて実施例82と同様に反応を行い、3-(1  
 25 -ベンジルピペリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1.6  
 4gを得た。融点176-178°C

#### 実施例192

3-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オ



- ン1. 5 gを塩化メチレン15 mLに溶解し、氷冷下でクロロ炭酸1-クロ  
ロエチル0.68 mLを加えて2時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮して残渣  
をメタノールに溶解し、10分間加熱還流した。溶媒を濃縮して残渣にヘキ  
サンを加えて希塩酸で抽出した。水層に炭酸カリウム水溶液を加えて塩基性  
5 とし、クロロホルムで抽出した。溶媒を濃縮して得られた残渣をアセトニト  
リル20 mLおよび37%ホルマリン水溶液1.4 mLに溶解し、氷冷下で  
水素化シアノホウ素ナトリウム0.33 gおよび酢酸0.18 mLを加えた。  
反応終了後反応液を濃縮して得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加えてク  
ロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後シリカ  
10 ゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム：メタノール＝  
4：1流出分を濃縮して析出した結晶をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、  
3-(1-メチルピペリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン  
0.18 gを得た。融点155-156°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :  
1.52-1.78 (5H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.  
15 31 (3H, s), 2.45-2.55 (1H, s), 2.65-2.8.  
6 (2H, m), 6.23 (1H, s), 7.36-7.44 (2H, m),  
7.55-7.60 (1H, m), 8.35 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 1  
1.40 (1H, br s).

#### 実施例193

- 20 N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド1.7 gと1-メチル-5-シ  
アノ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン1.8 gを用いて実施例82  
と同様に反応を行い、3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピ  
リジン-5-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.1 gを得た。融点  
214-216°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.39-2.47  
25 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.57-2.64 (2H, m),  
3.27-3.29 (2H, m), 6.32-6.34 (1H, m), 6.  
38 (1H, s), 7.40-7.45 (1H, m), 7.49 (1H,  
d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.59-7.63 (1H, m), 8.33 (1H,

d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 9.04 (1H, br s).

#### 実施例194

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0gと2-ヒドロキシメチルピペラジン1.5gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.8gを得た。融点  $>120^\circ\text{C}$ /分解,  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.32 (1H, t,  $J=10\text{ Hz}$ ), 2.50-2.65 (1H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 2.93 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 3.30-3.45 (4H, m), 3.49 (1H, d,  $J=11\text{ Hz}$ ), 4.65 (1H, t,  $J=5\text{ Hz}$ ), 5.72 (1H, s), 7.18 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.10 (1H, br s). MS (EI): 259 ( $M^+$ )

#### 実施例195

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0gと1-エチル-2-ヒドロキシメチルピペラジン1.5gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-エチル-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.6gを得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 2.30-2.50 (3H, m), 2.65-2.90 (2H, m), 3.25-3.65 (6H, m), 4.55 (1H, t,  $J=5\text{ Hz}$ ), 5.73 (1H, s), 7.16 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.05 (1H, br s). MS (EI): 287 ( $M^+$ )

#### 25 実施例196

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0gと2-ヒドロキシメチル-1-プロピルピペラジン1.5gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(3-ヒドロキシメチル-4-プロピルピペラジン-1-イル)-2H

5    −イソキノリン−1−オン0.6gを得た。融点 152−154℃,  $^1\text{H}$ −NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.84 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.35−1.50 (2H, m), 2.25−2.50 (2H, m), 2.60−2.90 (4H, m), 3.30−3.40 (3H, m), 3.40−3.50 (1H, m), 3.55−3.65 (1H, m), 4.57 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.75 (1H, s), 7.19 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11.06 (1H, s). MS (EI): 301 ( $M^+$ )

10    実施例197

3−クロロ−2H−イソキノリン−1−オン1.0gと1−ベンジル−2−ヒドロキシメチルピペラジン1.7gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3−(4−ベンジル−3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン0.7gを得た。融点 176−177℃,  $^1\text{H}$ −NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.27 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.54 (1H, br. s), 2.69 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 2.84 (1H, t,  $J=12\text{Hz}$ ), 3.30−3.40 (3H, m) 3.50−3.60 (1H, m), 3.70−3.80 (1H, m), 4.06 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 4.69 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.76 (1H, s), 7.15−7.40 (6H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11.07 (1H, s). MS (EI): 349 ( $M^+$ )

実施例198

25    5−ブロモ−3−クロロ−2H−イソキノリン−1−オン1.0gと2−ヒドロキシメチルピペラジン1.4gを用いて実施例1と同様に反応を行い、5−ブロモ−3−(3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン0.8gを得た。融点>230℃/分解。

実施例199

5-ブロモ-3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.7 g をアセトニトリル 20 mL および 37% ホルマリン水溶液 1.4 mL に溶解し、氷冷下で水素化シアノホウ素ナトリウム 0.33 g および酢酸 0.18 mL を加えた。反応終了後反応液を濃縮して得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム：メタノール＝4：1 流出分を濃縮して析出した結晶をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、5-ブロモ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.5 g を得た。融点 200-202°C,  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.12 (1H, br. s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.63 (1H, t,  $J=11\text{ Hz}$ ), 2.75-2.85 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.55-3.65 (3H, m), 4.62 (1H, t,  $J=5\text{ Hz}$ ), 5.77 (1H, s), 7.09 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 11.38 (1H, s). MS (EI): 351, 353 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 200

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g と 4-ピペリジノピペリジン 1.4 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-ピペリジノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.8 g を得た。融点 > 200°C/分解,  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30-1.60 (8H, m), 1.76 (2H, d,  $J=11\text{ Hz}$ ), 2.25-2.55 (5H, m), 2.60 (2H, t,  $J=11\text{ Hz}$ ), 3.68 (2H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 5.76 (1H, s), 7.18 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.07 (1H, br s). MS (EI): 311 ( $\text{M}^+$ )

## 実施例 201

2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩 1.0 g と 3-ヒドロキシメチルピペリジン 0.8 g を用いて実施例 18 と同様に反応を行い、3-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.3 g を得た。融点 143-144℃。

## 実施例 202

2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩 1.0 g と 3-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン 0.8 g を用いて実施例 18 と同様に反応を行い、3-(3-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.3 g を得た。融点 187-188℃。

## 実施例 203

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g と 2-ヒドロキシメチル-1-イソブチルピペラジン 1.4 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(3-ヒドロキシメチル-4-イソブチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.8 g を得た。融点 130-132℃,  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.65-1.75 (1H, m), 2.05 (1H, dd,  $J=13, 6\text{Hz}$ ), 2.30 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.40-2.55 (2H, m), 2.80-3.00 (3H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.60 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.76 (1H, s), 7.19 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11.10 (1H, s). MS (EI): 315 ( $M^+$ )

## 25 実施例 204

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および 5-(ジメチルアミノ)ペンタンニトリル 3.03 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、3-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-2H-イソキノリン

−1−オンを107mg (2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53–1.60 (2H, m), 1.72–1.79 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.12–2.14 (2H, m), 2.58–2.60 (2H, m), 6.26 (1H, s), 7.37–7.44 (2H, m), 7.56–7.61 (1H, m), 8.33 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

#### 実施例205

3-クロロ-5-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0gと2-ヒドロキシメチル-1-メチルピペラジン1.4gを用いて実施例1と同様に反応を行い、5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.4gを得た。融点 216–217°C,  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.10 (1H, br. s), 2.20–2.30 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.59 (1H, t,  $J=11\text{Hz}$ ), 2.70–2.80 (2H, m), 3.30–3.40 (1H, m), 3.55–3.65 (3H, m), 4.62 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.67 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8, 5\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11.33 (1H, s). MS (EI): 291 ( $\text{M}^+$ )

#### 20 実施例206

2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩1.0gと3-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン0.7gを用いて実施例18と同様に反応を行い、3-(3-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.5gを得た。融点141–143°C,  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.02 (1H, q,  $J=11\text{Hz}$ ), 1.75–2.00 (4H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.13 (6H, s), 2.35 (1H, t,  $J=11\text{Hz}$ ), 2.66 (1H, t,  $J=11\text{Hz}$ ), 3.45–3.60 (2H, m), 5.72 (1

H, s), 7.16 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.50 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J=8$  Hz), 11.16 (1H, s). MS (EI): 285 ( $M^+$ )

#### 実施例207

- 5 N, N-ジエチル-2, 4-ジメチルベンズアミド1.0 gと4-シアノー  
1-メチルピペリジン0.8 gを用いて実施例82と同様に反応を行い、6  
-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン  
-1-オン0.8 gを得た。融点236-238°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400  
MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.23 (br s, 1H), 8.  
10 23-8.19 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H),  
6.23 (s, 1H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.  
51-2.40 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32  
(s, 3H), 2.20-1.91 (m, 4H), 1.90-1.  
70 (m, 2H). MS (EI): 256 ( $M^+$ )

#### 15 実施例208

- N, N-ジエチル-2, 5-ジメチルベンズアミド1.0 gと4-シアノー  
1-メチルピペリジン0.8 gを用いて実施例82と同様に反応を行い、7  
-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン  
-1-オン0.3 gを得た。融点239-241°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400  
20 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.50 (br s, 1H), 8.  
13 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 6.28  
(s, 1H), 3.01 (d,  $J=11.4$ , 2H), 2.57  
-2.41 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s,  
3H), 2.14 (t,  $J=11.7$ , 2H), 2.02 (d,  
25  $J=13.4$ , 2H), 1.88-1.75 (m, 2H). MS (E  
I): 256 ( $M^+$ )

#### 実施例209

N, N-ジエチル-2, 6-ジメチルベンズアミド1.0 gと4-シアノー

1-メチルピペリジン0.8gを用いて実施例82と同様に反応を行い、8-  
 メチルー3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン  
 -1-オン0.2gを得た。融点200-202°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400  
 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.33 (br s, 1H), 7.  
 5 42 (t,  $J=7.8$ , 1H), 7.29 (d,  $J=7.8$ , 1  
 H), 7.13 (d,  $J=7.0$ , 1H), 6.23 (s, 1  
 H), 2.98 (d,  $J=12.2$ , 2H), 2.92 (s, 3  
 H), 2.56-1.92 (m, 1H), 2.31 (s, 3H),  
 2.07 (t,  $J=10.7$ , 4H), 1.83-1.72 (m,  
 10 2H). MS (EI): 256 (M+)

#### 実施例210

N,N-ジエチルー5-メトキシメチルオキシ-2-メチルベンズアミド1.  
 0gと4-シアノー1-メチルピペリジン0.6gを用いて実施例82と同  
 様に反応を行い、7-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン  
 15 -4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.6gを得た。融点200  
 -202°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.  
 86 (br s, 1H), 7.92 (d,  $J=2.7$ , 1H), 7.  
 43 (d,  $J=8.8$ , 1H), 7.32 (dd,  $J=6.1$ ,  
 2.4, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.26 (s, 2H),  
 20 3.48 (s, 3H), 3.02 (d,  $J=11.2$ , 2H),  
 2.50-2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.  
 21-2.08 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H),  
 1.89-1.75 (m, 2H). MS (EI): 302 (M+)

#### 実施例211

25 7-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2  
 H-イソキノリン-1-オン0.4gを用いて実施例108と同様に反応を  
 行い7-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イ  
 ソキノリン-1-オン塩酸塩0.3gを得た。融点284-286°C.  $^1\text{H-}$



NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.11 (brs, 1H),  
 10.46 (brs, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.50-  
 7.44 (m, 2H), 7.14 (dd,  $J=5.9$ , 2.7,  
 1H), 6.23 (s, 1H), 3.47 (d,  $J=11.7$ ,  
 5 2H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.74 (s, 3H),  
 2.62 (t,  $J=12.0$ , 1H), 2.14 (d,  $J=13$ .  
 4, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H). MS (EI): 2  
 58 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 212

- 10 3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 3.0g と (S)-  
 -2-ヒドロキシメチルピペラジン 5.0g を用いて実施例 1 と同様に反応  
 を行い、(S)-3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-5-  
 メチル-2H-イソキノリン-1-オン 3.4g を得た。(S)-3-(3-  
 ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリ  
 15 ン-1-オン 3.4g をアセトニトリル 60mL および 37%ホルマリン水  
 溶液 7.4mL に溶解し、氷冷下で水素化シアノホウ素ナトリウム 2.6g  
 および酢酸 0.74mL を加えた。反応終了後反応液を濃縮して得られた残  
 渣に炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マ  
 グネシウムで乾燥し、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製  
 20 した。クロロホルム：メタノール=4：1 流出分を濃縮して析出した結晶を  
 ジイソプロピルエーテルにて洗浄し、(S)-3-(3-ヒドロキシメチル-  
 4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-  
 オン 2.1g を得た。融点 184-186°C, <sup>1</sup>H-NMR (400MHz,  
 z, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.11 (1H, br. s), 2.20-2.30  
 25 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.57 (1H,  
 t,  $J=10$ Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.30-3.40  
 (1H, m), 3.50-3.65 (3H, m), 4.61 (1H, t,  $J=$   
 5Hz), 5.62 (1H, s), 7.08 (1H, t,  $J=8$ Hz), 7.

3.8 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.17 (1H, s). MS (EI): 287 ( $M^+$ )

#### 実施例 213

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 1.5 g と 4-(ピロリジン-1-イル)ブチロニトリル 1.1 g を用いて実施例 82 と同様に反応を行い、3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.2 g を得た。融点 117-119°C.

#### 実施例 214

3, 5-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g と 1-メチル-2-ヒドロキシメチルピペラジン 1.4 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.5 g を得た。融点 212-214°C,  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.11 (1H, br. s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.62 (1H, t,  $J=11\text{ Hz}$ ), 2.75-2.85 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.55-3.70 (3H, m), 4.64 (1H, t,  $J=5\text{ Hz}$ ), 5.79 (1H, s), 7.16 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.40 (1H, s). MS (EI): 307, 309 ( $M^+$ )

#### 20 実施例 216

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および 4-(ピペリジン-1-イル)ブチロニトリル 3.65 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、3-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イソキノリン-1-オン 326 mg (6%) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.52 (2H, m), 1.87 (6H, m), 2.51 (6H, m), 2.69-2.72 (2H, m), 6.27 (1H, s), 7.39-7.46 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 8.35 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 11.98 (1H, m).

## 実施例 217

N, N-ジエチル-3-メトキシメチルオキシ-2-メチルベンズアミド 1.5 g と 4-(ピロリジン-1-イル) ブチロニトリル 1.0 g を用いて実施例 189 と同様に反応を行い、5-ヒドロキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル) プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.2 g を得た。融点 222-225°C。

## 実施例 218

N, N-ジエチル-2, 3-ジメチルベンズアミド 8.20 g および 3-(ピペリジン-1-イル) プロピオニトリル 6.63 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、5-メチル-3-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノリン-1-オンを 410 mg (4%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52-1.57 (2H, m), 1.69-1.77 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.50-2.53 (4H, m), 2.67-2.69 (4H, m), 6.30 (1H, s), 7.28-7.31 (1H, m), 7.41-7.44 (1H, m), 8.23 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.47 (1H, m).

## 実施例 219

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および 3-(ピペリジン-1-イル) プロピオニトリル 3.32 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、3-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノリン-1-オンを 151 mg (3%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51-1.56 (2H, m), 1.69-1.77 (4H, m), 2.53 (4H, m), 2.67-2.71 (4H, m), 6.19 (1H, s), 7.36-7.43 (2H, m), 7.55-7.61 (1H, m), 8.34-8.37 (1H, m), 11.51 (1H, m).

## 実施例 220

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および 3-(ピロリジン-1-イル) プロピオニトリル 2.98 g を用いて実施例 82 と同様の

方法で反応を行い、3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オンを186mg(4%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95 (4H, m), 2.85-3.01 (8H, m), 6.29 (1H, s), 7.38-7.46 (2H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 8.34 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 11.44 (1H, m).

#### 実施例221

N,N-ジエチル-2,3-ジメチルベンズアミド4.10gおよび3-(ピロリジン-1-イル)プロピオニトリル2.98gを用いて実施例82と同様の方法で反応を行い、5-メチル-3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オンを52mg(0.4%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.19 (4H, m), 2.52 (3H, s), 3.29 (4H, m), 3.50 (4H, m), 6.63 (1H, s), 7.33-7.39 (1H, m), 7.49 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

#### 実施例222

N,N-ジエチル-2,3-ジメチルベンズアミド5.64gおよび4-(ピロリジン-1-イル)ブチロニトリル4.62gを用いて実施例82と同様の方法で反応を行い、5-メチル-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル-1-イル]-2H-イソキノリン-1-オンを453mg(6%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85-1.99 (6H, m), 2.50 (3H, s), 2.60-2.76 (8H, m), 6.35 (1H, s), 7.27-7.32 (1H, m), 7.43 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 12.06 (1H, m).

#### 実施例223

3-アミノ-1,5-ジヒドロ-3-(4-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-オン2.2gおよびリン酸3.3gを水40mLに懸濁

し、氷冷下で亜硝酸ナトリウム (0.73 g) 水溶液 2 mL を滴下した。滴下終了後、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後反応液に炭酸カリウム水溶液を加えて液性をアルカリ性とし、シリカゲルに吸着させてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム：メタノール＝4：1 流出  
 5 分を濃縮して 1, 5-ジヒドロ-6-(4-ピリジル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン 0.42 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.95 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=6 Hz), 8.16 (1H, s), 8.67 (2H, d, J=6 Hz).

1, 5-ジヒドロ-6-(4-ピリジル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン 0.42 g を実施例 190 と同様の方法で反応を行い、1, 5-ジヒドロ-6-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン 0.13 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.27 (3H, s), 2.40-2.54 (4H, m), 6.36 (1H, s), 6.44-6.49 (1H, m), 8.  
 15 01 (1H, s), 10.48 (1H, br s).

#### 実施例 224

N, N, N, N-テトラメチル-2-メチルイソフタルアミド 9.6 g と 4-シアノ-1-メチルピペリジン 5.1 g を用いて実施例 82 と同様に反応を行い、N, N-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2  
 20 H-1-オキシソキノリン-5-カルボキサミド 1/4 水付加物 7.4 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.70-1.92 (2H, m), 1.95-2.12 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.44-2.56 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.95-3.06 (2H, m), 3.22 (3H, s), 6.27 (1H, s), 7.46 (1H, t, J=8 Hz), 7.  
 25 57 (1H, dd, J=1 Hz, 7 Hz), 8.41 (1H, ddd, J=1 Hz, 2 Hz, 8 Hz), 10.37 (1H, br s). MS (EI): 313 (M+).

#### 実施例 225

オクタヒドロインドリジン-7-オン 11.5 g、p-トルエンスルホンル  
メチルイソシアニド 15.0 g をジメトキシエタン 200 mL およびエタノ  
ール 5.4 mL に溶解し、氷冷下でカリウムt-ブトキシド 16.6 g を加  
えた。反応終了後溶媒を濃縮して得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え  
5 てクロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮して7-  
シアノオクタヒドロインドリジンをジアステレオ混合物として得た。この混  
合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。酢酸エチル：メ  
タノール 5：1 および 4：1 流出分からそれぞれ低極性の異性体 (A) を 2.  
0 g、高極性の異性体 (B) を 4.1 g 油状物として得た。

10 低極性の異性体 (A)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43–2.24 (1  
3H, m), 2.40–2.48 (1H, m), 3.02–3.18 (2H,  
m).

高極性の異性体 (B)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35–1.53 (2  
H, m), 1.68–2.25 (8H, m), 2.32–2.44 (1H, m),  
15 3.03–3.14 (3H, m).

N, N-ジメチル-2, 3-ジメチルベンズアミド 1.4 g と 7-シアノオ  
クタヒドロインドリジンの低極性の異性体 (A) 0.75 g を用いて実施例  
82 と同様に反応を行い、5-メチル-3- (オクタヒドロインドリジン-  
7-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 3/4 水付加物 0.2 g を得た。  
20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.32–2.25 (11H, m), 2.  
47 (3H, s), 2.49–2.61 (1H, m), 2.97–3.25 (2  
H, m), 6.35 (1H, s), 7.28 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.4  
9 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11.1  
4 (1H, br s). MS (EI): 282 ( $M^+$ ).

## 25 実施例 226

N, N-ジメチル-2, 3-ジメチルベンズアミド 1.4 g と 7-シアノオ  
クタヒドロインドリジンの高極性の異性体 (B) 0.75 g を用いて実施例  
82 と同様に反応を行い、5-メチル-3- (オクタヒドロインドリジン-

7-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1/2水付加物0.3gを得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30-2.25 (11H, m), 2.47 (3H, s), 2.49-2.65 (1H, m), 2.92-3.21 (2H, m), 6.35 (1H, s), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.4  
 5 9 (1H, d, J=7Hz), 8.00 (1H, d, J=8Hz), 11.14 (1H, brs). MS (EI): 282 (M+).

#### 実施例227

N, N-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2H-1-  
 オキシイソキノリン-5-カルボキサミド5.4gを濃塩酸100mLに溶  
 10 解し、加熱還流した。反応終了後溶媒を濃縮して得られた残渣にアセトン  
 を加えて析出した結晶を濾取し、3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-  
 2H-1-オキシイソキノリン-5-カルボン酸塩酸塩を得た。<sup>1</sup>H-NMR  
 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.80-2.01 (2H, m), 2.10-2.2  
 4 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.95-3.11 (2H, m), 3.  
 15 20-3.31 (1H, m), 3.24-3.57 (2H, m), 7.36 (1  
 H, s), 7.52 (1H, t, J=8Hz), 8.28 (1H, dd, J=  
 2Hz, 8Hz), 8.40 (1H, d, J=8Hz), 10.51 (1H,  
 brs), 11.58 (1H, brs), 13.25 (1H, brs).

#### 実施例228

20 N, N-ジエチル-2, 3-ジメチルベンズアミド4.10gおよび4-(ピ  
 ペリジン-1-イル)ブチロニトリル3.65gを用いて実施例82と同様  
 の方法で反応を行い、5-メチル-3-[3-(ピペリジン-1-イル)ブ  
 ロピル]-2H-イソキノリン-1-オンを196mg (4%) 得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.56 (2H, m), 1.80-  
 25 1.90 (6H, m), 2.39-2.43 (6H, m), 2.49 (3H,  
 s), 2.68-2.73 (2H, m), 6.33 (1H, s), 7.26-7.  
 28 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=7.3Hz), 8.23 (1H,  
 d, J=8.4Hz).

## 実施例 2 2 9

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および 2-ジメチルアミノアセトニトリル 2.02 g を用いて実施例 8 2 と同様の方法で反応を行い、3-(ジメチルアミノ)メチル-2H-イソキノリン-1-オンを 1.

5 20 g (32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.29 (6H, s), 3.36 (2H, m), 6.32 (1H, s), 7.42-7.49 (2H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 8.38 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.22 (1H, m).

## 10 実施例 2 3 0

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および (4-メチルピペラジーン-1-イル) アセトニトリル 3.34 g を用いて実施例 8 2 と同様の方法で反応を行い、3-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オンを 1.83 g (36%) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.31 (3H, s), 2.51-2.54 (4H, m), 3.44 (2H, m), 6.35 (1H, s), 7.42-7.49 (2H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 8.37 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 9.13 (1H, m).

## 実施例 2 3 1

20 N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および N-シアノメチルピペリジン 2.98 g を用いて実施例 8 2 と同様の方法で反応を行い、3-(ピペリジノメチル)-2H-イソキノリン-1-オンを 2.03 g (43%) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46-1.64 (6H, m), 2.40-2.43 (4H, m), 3.37 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.41-7.48 (2H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 8.37 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.24 (1H, m).

## 実施例 2 3 2



N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および N-モルホリ  
ノアセトニトリル 3.03 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、  
3-[(モルホリン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オンを  
1.38 g (29%) を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.49–2.53 (4H, m), 3.43–  
3.47 (2H, m), 3.72–3.76 (4H, m), 6.35 (1H,  
s), 7.43–7.49 (2H, m), 7.61–7.67 (1H, m), 8.  
36 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 9.12 (1H, m).

#### 実施例 233

- 10 N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および (ホモピペリ  
ジン-1-イル) アセトニトリル 3.32 g を用いて実施例 82 と同様の方  
法で反応を行い、3-[(ホモピペリジン-1-イル)メチル]-2H-イソ  
キノリン-1-オンを 2.54 g (50%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62–1.65 (8H, m), 2.63–  
15 2.65 (4H, m), 3.52–3.54 (2H, m), 7.24 (1H,  
s), 7.41–7.47 (2H, m), 7.59–7.65 (1H, m), 8.  
38 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, m).

#### 実施例 234

- 20 N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および 4- (ホモピ  
ペリジン-1-イル) ブチロニトリル 3.99 g を用いて実施例 82 と同様  
の方法で反応を行い、3-[3- (ホモピペリジン-1-イル) プロピル]  
-2H-イソキノリン-1-オンを 2.12 g (38%) 得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56–1.84 (11H, m), 2.54  
–2.58 (2H, m), 2.65–2.76 (5H, m), 6.23 (1H,  
25 s), 7.36–7.44 (2H, m), 7.55–7.61 (1H, m), 8.  
35 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.84 (1H, m).

#### 実施例 235

3- (ピペリジン-4-イル) -5-メチル-2H-イソキノリン-1-オ

ン0.73 gおよびスルファミド0.32 gを1, 3-ジメチルイミダゾリ  
ン-2-オン1.4 mLに溶解し、130°Cで6時間加熱攪拌した。反応終  
了後反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム：メタノール10：1流出分を濃縮して析出した結晶を酢酸エチルで洗  
5 淨し、3-(1-スルファモイルピペリジン-4-イル)-5-メチル-2  
H-イソキノリン-1-オン1/4水付加物0.57 gを得た。<sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.68-1.84 (2H, m), 1.94-2.0  
5 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.51-2.60 (3H, m), 3.  
56-3.65 (2H, m), 6.38 (1H, s), 6.70 (2H, s),  
10 7.29 (1H, t, J=8 Hz), 7.49 (1H, d, J=7 Hz), 8.  
00 (1H, d, J=8 Hz), 11.17 (1H, br s).

#### 実施例236

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0 gと1-メ  
チルピペラジン-2-オン2.0 gを用いて実施例1と同様に反応を行い、  
15 3-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H  
-イソキノリン-1-オン1/10水付加物0.7 gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (D  
MSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.41 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.37-  
3.52 (4H, m), 3.81 (2H, s), 5.68 (1H, s), 7.1  
2 (1H, t, J=8 Hz), 7.40 (1H, d, J=6 Hz), 7.90  
20 (1H, d, J=8 Hz), 11.21 (1H, br s). MS (EI): 27  
1 (M+).

#### 実施例237

3-(ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オ  
ン6.3 g、シュウ酸2水和物6.6 gおよび亜硝酸ナトリウム3.6 gを  
25 ジメチルホルムアミドに懸濁させ、室温で2時間攪拌した。反応終了後反応  
液に炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムおよびメタノールの混合溶媒  
で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮して3-(1-ニトロソ  
ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン7.

0 g を淡黄色結晶として得た。3- (1-ニトロソピペリジン-4-イル) -5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 7.0 g を酢酸 70 mL に溶解し、氷冷下で亜鉛末 6.7 g を加えた。反応液を 100℃ で 3 時間加熱攪拌し、冷却した。反応液をセライト濾過後濾液を濃縮して得られた残渣に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルム-メタノール混合溶媒で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム:メタノール 2:1 流出分を濃縮して得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し、3- (1-アミノピペリジン-4-イル) -5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 4.6 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.67-1.90 (4H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.02-3.10 (2H, m), 3.44 (2H, br s), 6.34 (1H, s), 7.29 (1H, t, J=8 Hz), 7.49 (1H, d, J=7 Hz), 7.99 (1H, d, J=8 Hz), 11.23 (1H, br s). MS (EI): 257 (M<sup>+</sup>).

#### 実施例 238

3- (1-アミノピペリジン-4-イル) -5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 0.77 g をピリジン 10 mL に溶解し、氷冷下で塩化メタンスルホニル 0.28 mL を滴下した。反応終了後反応液に水を加えてクロロホルム-メタノール混合溶媒で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム:メタノール 30:1 流出分を濃縮して得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し、3- (1- (メタンスルホニルアミノ) ピペリジン-4-イル) -5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 0.55 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.79-1.91 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.51-2.54 (1H, m), 2.55-2.69 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.15-3.23 (2H, m), 6.37 (1H, s), 7.29 (1H, t, J=8 Hz), 7.49 (1H, d, J=7 Hz),

8.00 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, s), 11.11 (1H, br s). MS (EI): 335 ( $M^+$ ).

#### 実施例 239

3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 0.77 g と塩化トリフルオロアセチル 0.51 mL を用いて実施例 238 と同様に反応を行い、3-(1-トリフルオロアセトアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 0.67 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.79-2.00 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.51-2.58 (1H, m), 2.71-2.83 (2H, m), 3.02-3.12 (2H, m), 6.39 (1H, s), 7.29 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 10.44 (1H, s), 11.14 (1H, br s). MS (EI): 353 ( $M^+$ ).

#### 実施例 240

15 N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および 3-(ホモピペリジン-1-イル) プロピオニトリル 3.65 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、3-[2-(ホモピペリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノリン-1-オンを 353 mg (7%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-1.61 (7H, m), 2.61-2.65 (2H, m), 2.74-2.86 (7H, m), 6.18 (1H, s), 7.36-7.40 (2H, m), 7.46-7.58 (1H, m), 8.35 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.78 (1H, m).

#### 実施例 241

25 2-ヒドロキシイミノ-4-メチル-1-インダノン 16.3 g および塩化 p-トルエンスルホン 19.6 g を水酸化ナトリウム水溶液 (8.7 g / 127 mL) に懸濁させ、50°C で 3 時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加えて液性を酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮して得られた残渣にエチルエーテルを加えて析出し

た結晶を濾取し、2-シアノメチル-3-メチル安息香酸11.8gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.37 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 13.28 (1H, brs).

- 5 2-シアノメチル-3-メチル安息香酸15.3gを塩化メチレン150mLに懸濁させ、ジメチルホルムアミド0.1mLを加えて氷冷下で塩化オキザリル9.2mLを滴下した。反応液を2時間室温で攪拌し、溶媒を濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン100mLに溶解し、氷冷下で28%アンモニア水に滴下した。反応液を30分間加熱還流して冷却後溶媒を濃縮して析出した結晶を濾取し、3-アミノ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン9.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 5.46 (1H, s), 5.60 (2H, s), 6.88 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.63 (1H, brs).

- 15 3-アミノ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン0.87g、N,N-ジメチルアミノグリシン塩酸塩0.91gをピリジン2.0mLおよび塩化メチレン20mLに懸濁させ、氷冷下で2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド1.1gを加えた。反応終了後、反応液をクロロホルム-メタノール混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム：メタノール=30：1流出分を濃縮して析出した結晶を濾取し、N-(5-メチル-2H-1-オキシイソキノリン-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセタミド0.5gを得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.31 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.12 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.22 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.11 (1H, brs), 11.40 (1H, brs). MS

(E I) : 259 (M+).

#### 実施例 243

3-アミノ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 0.87 g と 3-(ジメチルアミノ)プロピオン酸塩酸塩 1.0 g を用いて実施例 241 と同様に反応を行い N-(5-メチル-2H-1-オキシイソキノリン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド 0.4 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.435 (6H, s), 2.443 (3H, s), 2.50-2.55 (2H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 5.79 (1H, s), 7.22 (1H, t, J=8Hz), 7.38-7.41 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=8Hz), 11.62 (1H, br s), 12.62 (1H, br s). MS (E I) : 273 (M+).

#### 実施例 244

3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g を実施例 82 と同様に還元的メチル化を行い 3-(1-ジメチルアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 0.3 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.61-1.87 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.29 (6H, m), 2.30-2.40 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.93-3.02 (2H, m), 6.34 (1H, s), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.49 (1H, d, J=7Hz), 7.99 (1H, d, J=8Hz), 11.23 (1H, br s). MS (E I) : 285 (M+).

#### 実施例 245

3-アミノ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 0.87 g と 4-(ジメチルアミノ)ブタン酸塩酸塩 1.1 g を用いて実施例 241 と同様に反応を行い N-(5-メチル-2H-1-オキシイソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド 0.5 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.83-1.92 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.43 (6H, s), 2.54-2.63 (4H, m), 5.76 (1H, s), 7.

2.0 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.81 (1H, br s), 12.79 (1H, br s). MS (EI): 287 (M+).

#### 実施例 246

- 5 3-アミノ-2H-イソキノリン-1-オン 0.8 g と 4-(ジメチルアミノ)ブタン酸塩酸塩 1.1 g を用いて実施例 241 と同様に反応を行い N-(2H-1-オキシイソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド 0.6 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.82-1.90 (2H, m), 2.41 (6H, s), 2.53-2.66 (4H, m),  
 10 5.68 (1H, s), 7.25-7.37 (2H, m), 7.54 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.86 (1H, br s), 12.68 (1H, br s). MS (EI): 273 (M+).

#### 実施例 247

- N-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)-N-メチルエチレンジアミン 14.2 g と重曹 6.3 g をメタノール 200 mL に溶解し、氷冷下で 2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩 16 g を加えた。反応終了後、溶媒を濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解し、炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム:メタノール 40:1 流出分を濃縮して析出した結晶を濾取し、3-(2-(N-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)-N-メチルアミノ)エチルアミノ)-2H-イソキノリン-1-オン 6.6 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  
 1.48 (9H, s), 2.45 (3H, s), 2.77-2.86 (2H, m), 3.15-3.23 (2H, m), 3.27 (2H, s), 5.20-5.28 (1H, m), 5.46 (1H, s), 7.11 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ),  
 25 7.28 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, dd,  $J=1\text{ Hz}, 8\text{ Hz}$ ).  
 3-(2-(N-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)-N-メチルアミノ)

エチルアミノ) - 2H-イソキノリン-1-オン 2.0 g をメタノール 20 mL に溶解し、炭酸カリウム 1.0 g を加えて 4 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解し、炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を濃縮した。残渣  
5 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム：メタノール 20 : 1 流出分を濃縮して析出した結晶を濾取し、3- (4-メチル-2-オキシピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン 0.38 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.30 (3H, s), 2.72 (2H, t, J=5 Hz), 3.11 (2H, s), 3.65 (2H, t, J=5 Hz),  
10 6.51 (1H, s), 7.45-7.51 (1H, m), 7.61-7.73 (2H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 11.51 (1H, br s).

#### 実施例 248

N, N-ジメチル-2, 3-ジメチルベンズアミド 2.0 g と 1- (t-ブチルオキシカルボニル) - 3-シアノピロリジン 1.0 g を用いて実施例 8  
15 2 と同様に反応を行い、5-メチル-3- [1- (t-ブチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イル] - 2H-イソキノリン-1-オン 0.2 g を得た。5-メチル-3- [1- (t-ブチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イル] - 2H-イソキノリン-1-オン 0.2 g をクロロホルム 2 mL  
20 に溶解し、4 mol/L 塩酸-ジオキササン 1 mL を加えて攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮して析出した結晶を濾取し、5-メチル-3- (ピロリジン-3-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩 0.2 g を得た。  
5-メチル-3- (ピロリジン-3-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩 0.2 g を実施例 8 2 と同様に反応を行い、5-メチル-3- (1-  
25 -メチルピロリジン-3-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン 0.1 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.82-1.95 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.30-2.43 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.99-3.02 (1H, m), 3.13-3.



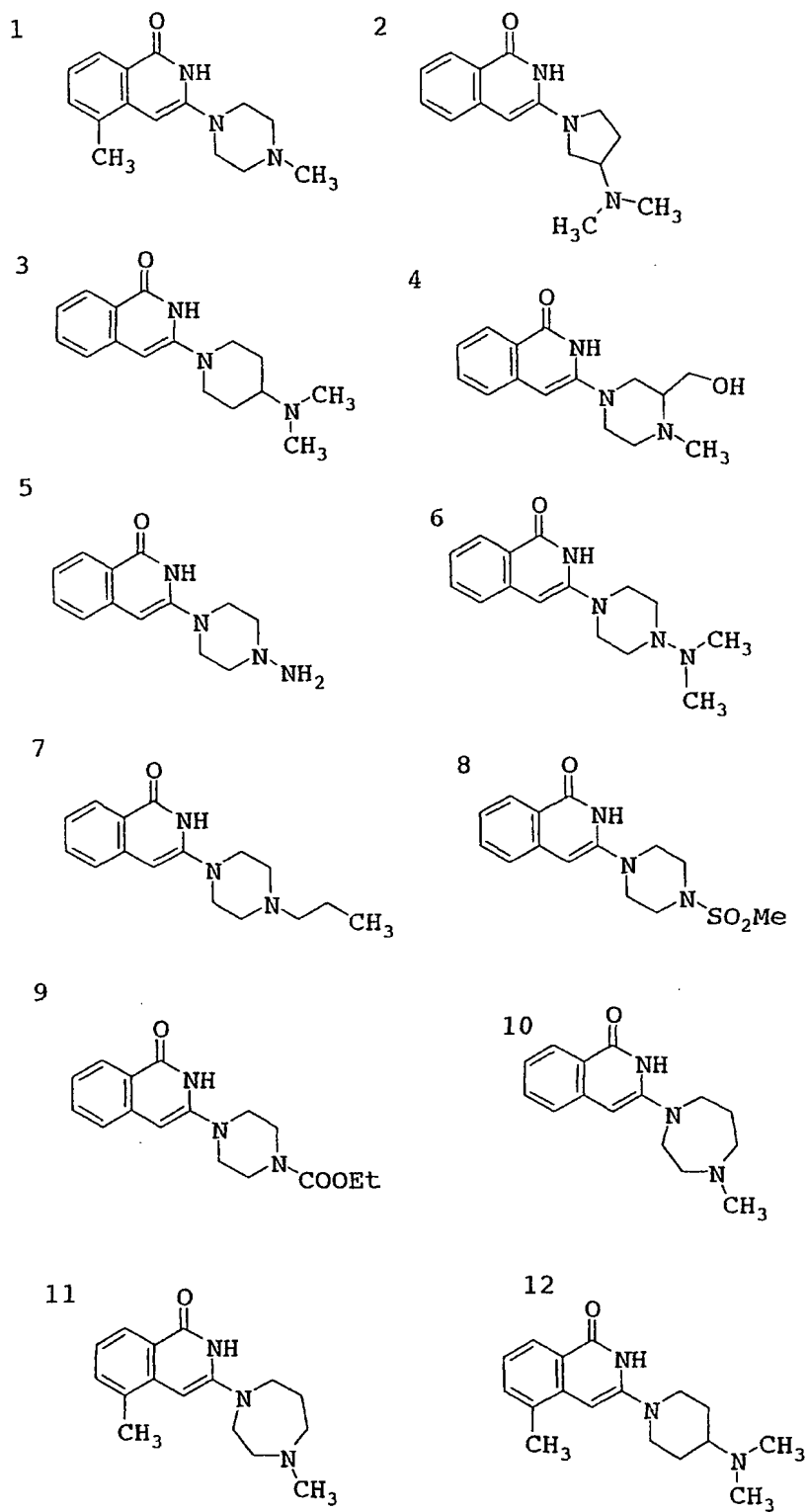
2.5 (2H, m), 6.32 (1H, s), 7.29 (1H, t,  $J=7.8$  Hz); 7.44 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 10.4 (1H, brs)

#### 実施例 249

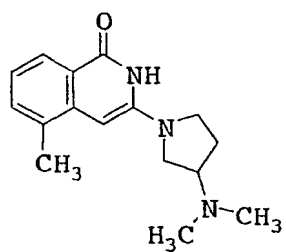
- 5 N, N-ジメチル-2-メチルベンズアミド 2.1 g と 1-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-3-シアノピロリジン 1.0 g を用いて実施例 82 と同様に反応を行い、3-[1-(*t*-ブチルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イル]-2*H*-イソキノリン-1-オン 0.25 g を得た。3-[1-(*t*-ブチルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イル]-2*H*-イソキノ
- 10 リン-1-オン 0.2 g をクロロホルム 2 ml に溶解し、4 mol/L 塩酸-ジオキサン 1 ml を加えて攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮して析出した結晶を濾取し、3-(ピロリジン-3-イル)-2*H*-イソキノリン-1-オン塩酸塩 0.23 g を得た。3-(ピロリジン-3-イル)-2*H*-イソキノリン-1-オン塩酸塩 0.2 g を実施例 82 と同様に反応を行い、3-
- 15 -(1-メチルピロリジン-3-イル)-2*H*-イソキノリン-1-オン 0.11 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.80-1.95 (1H, m), 2.05-2.22 (1H, m), 2.22-2.43 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.98-3.02 (1H, m), 3.13-3.19 (2H, m), 6.21 (1H, s), 7.38-7.45 (2H,
- 20 m), 7.57-7.62 (1H, m), 8.36 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 10.4 (1H, brs)

MS (ESI) 229 ( $M^+ + 1$ )

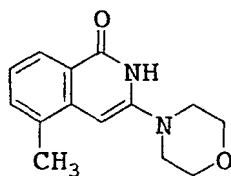
以下に、各実施例化合物の構造式を示す。



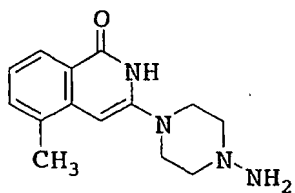
13



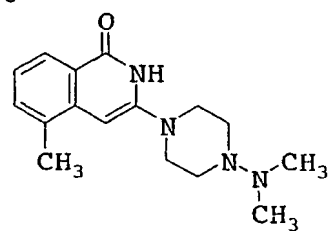
14



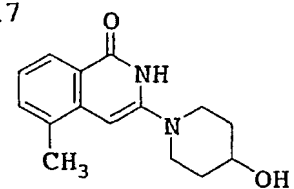
15



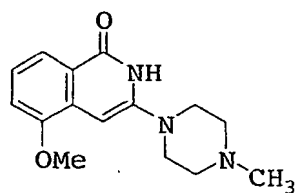
16



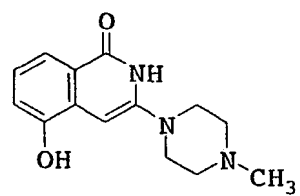
17



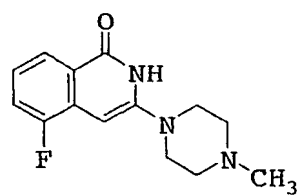
18



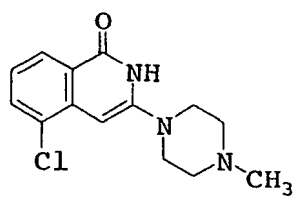
19



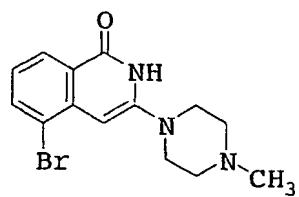
20



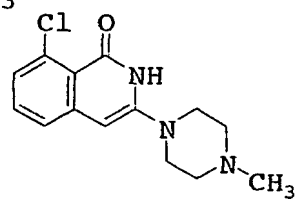
21



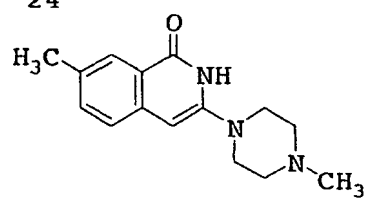
22

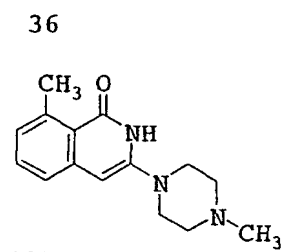
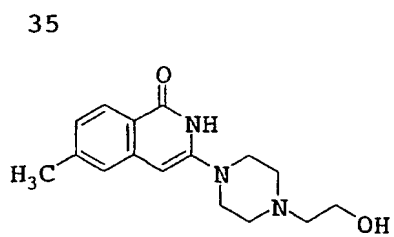
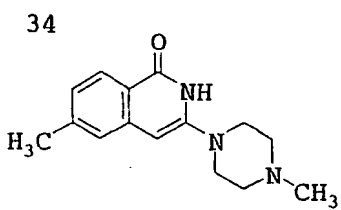
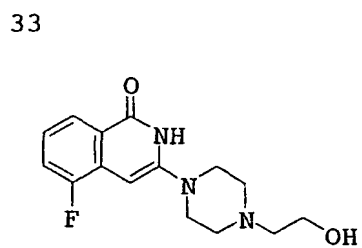
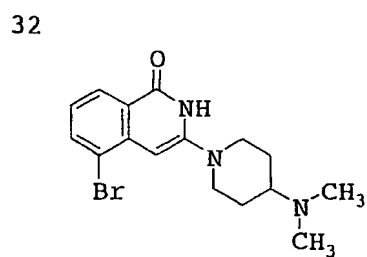
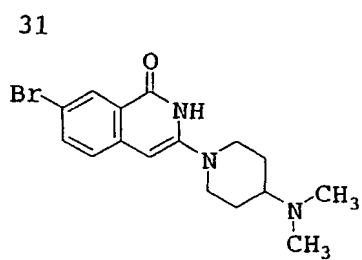
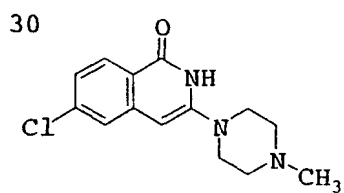
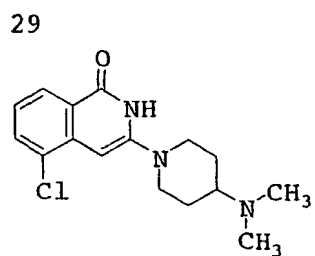
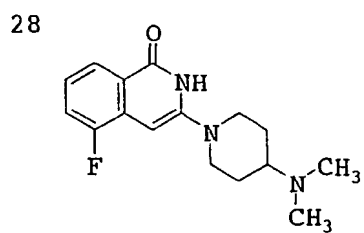
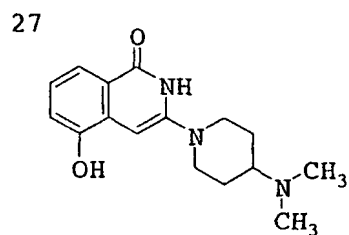
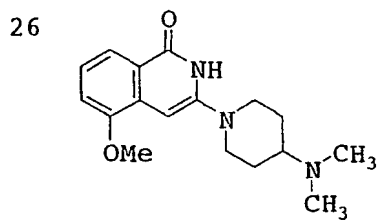
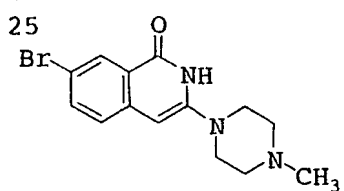


23

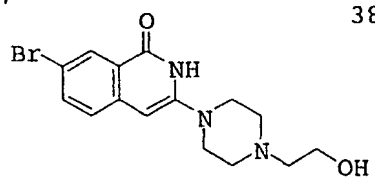


24

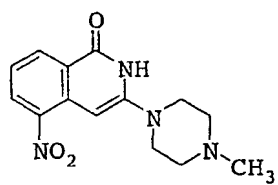




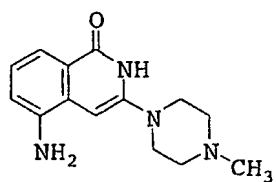
37



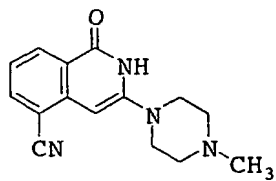
38



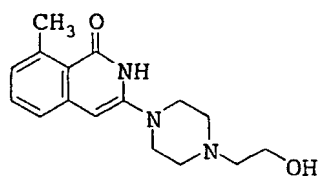
39



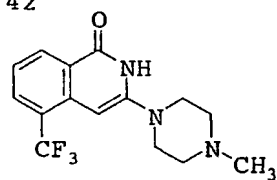
40



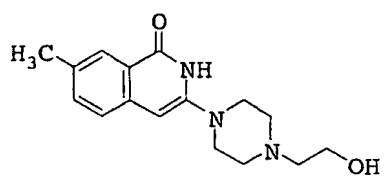
41



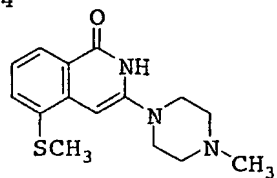
42



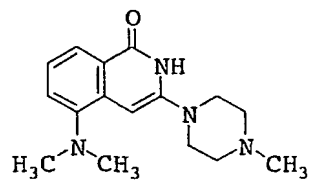
43



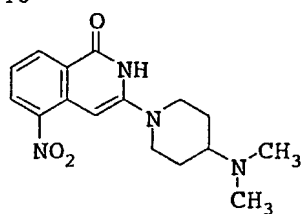
44



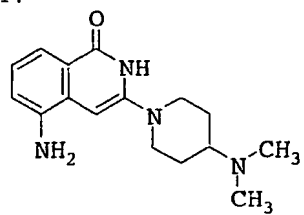
45



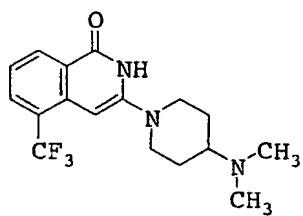
46



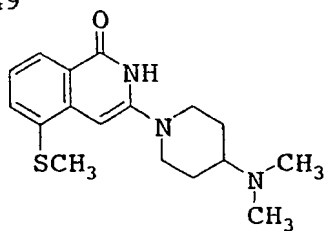
47



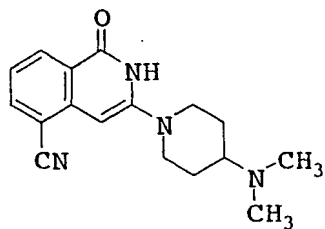
48



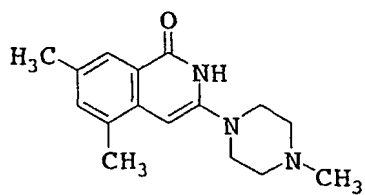
49



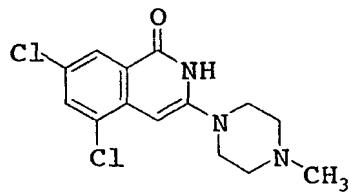
50



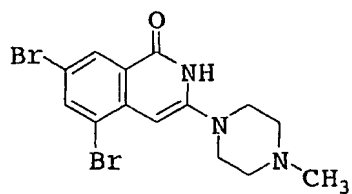
51



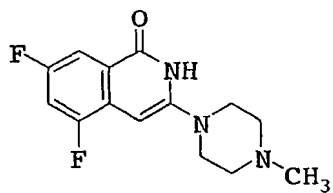
52



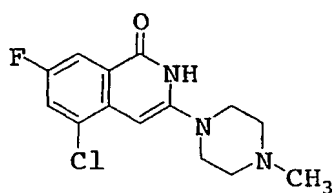
53



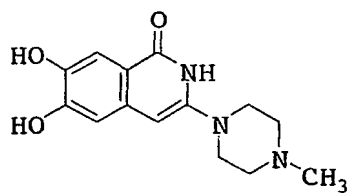
54



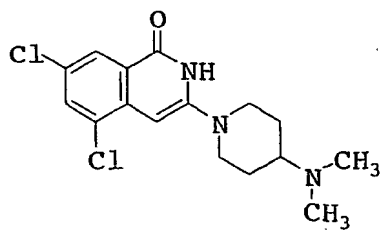
55



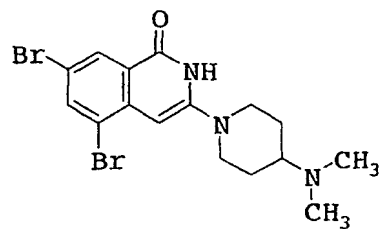
56



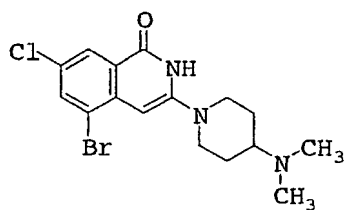
57



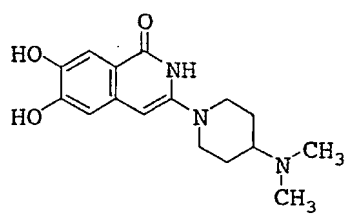
58



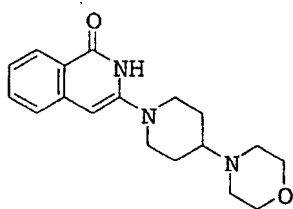
59



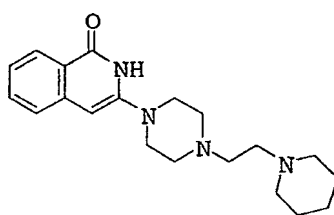
60



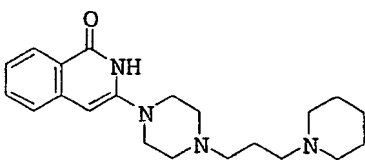
61



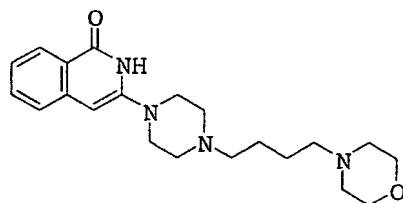
62



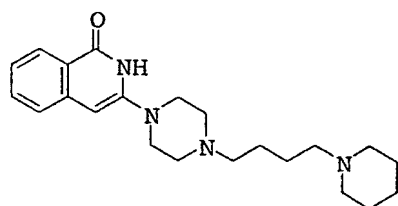
63



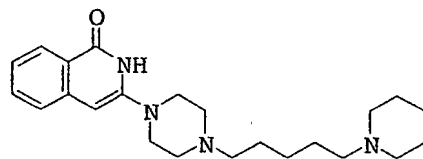
64



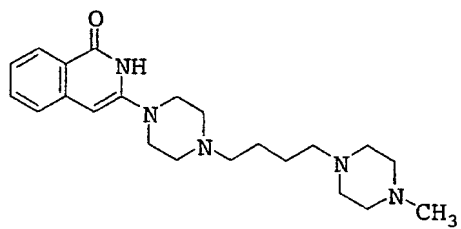
65



66



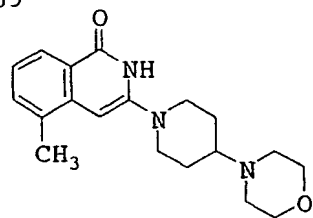
67



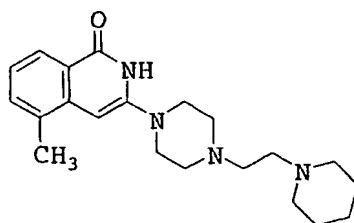
68

欠番

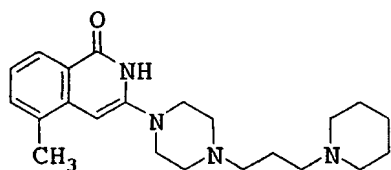
69



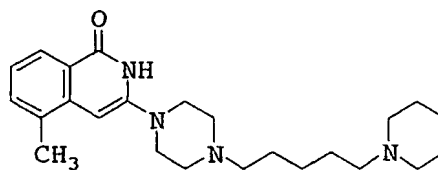
70



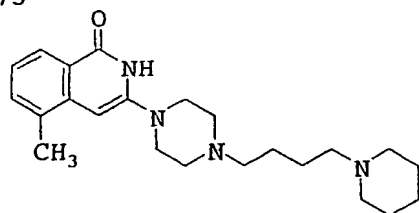
71



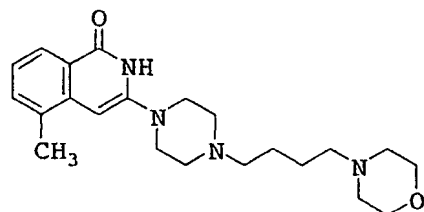
72



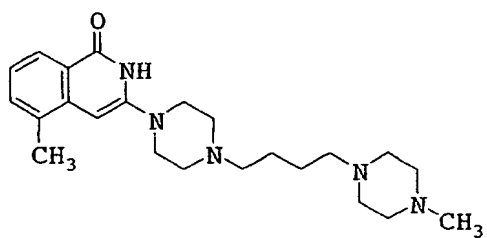
73



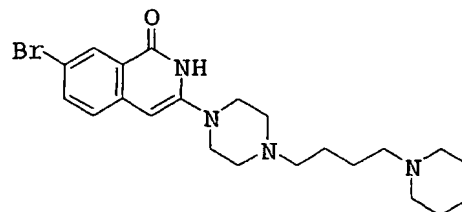
74



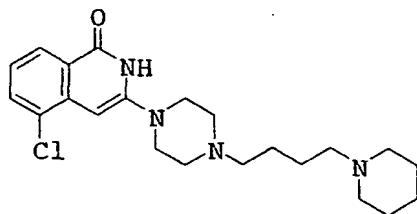
75



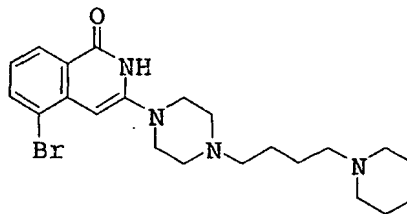
76



77



78

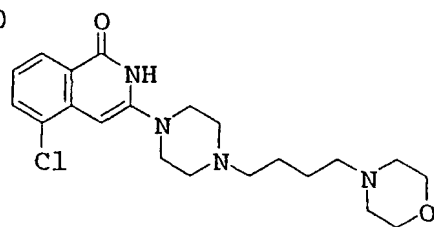




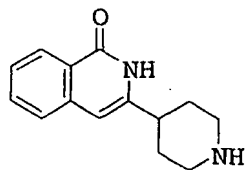
79

欠番

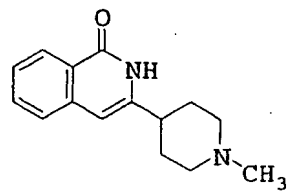
80



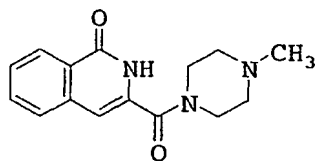
81



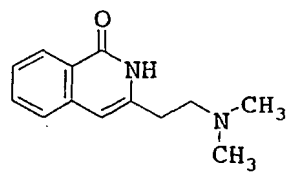
82



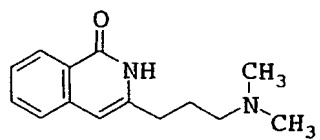
83



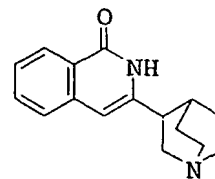
84



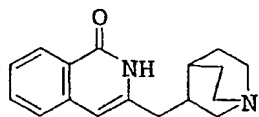
85



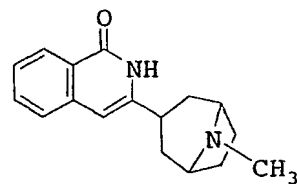
86



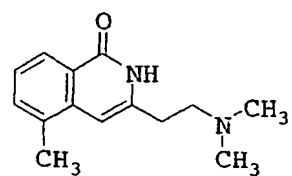
87



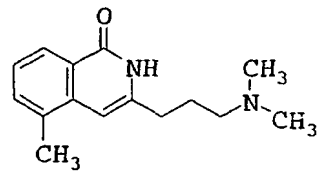
88



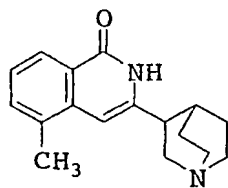
89



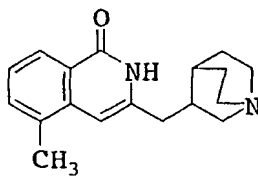
90



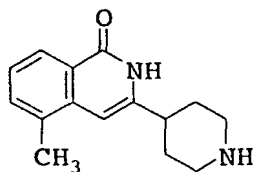
91



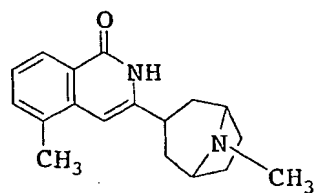
92



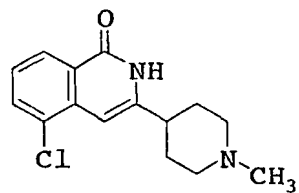
93



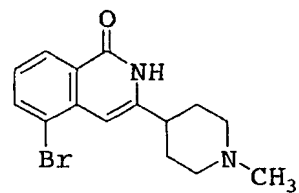
94



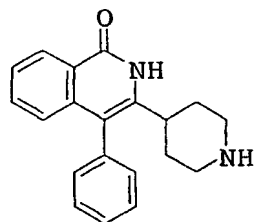
95



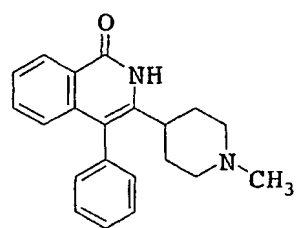
96



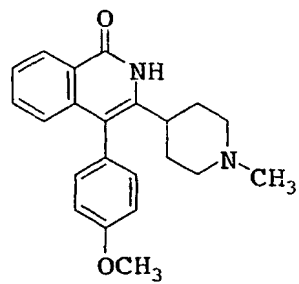
97



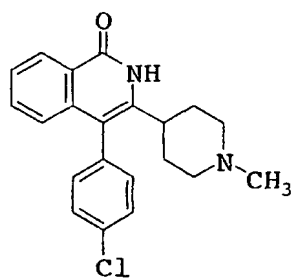
98



99

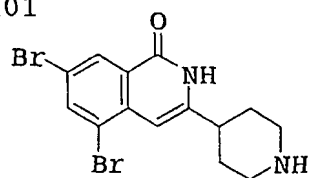


100

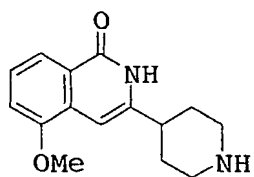


199

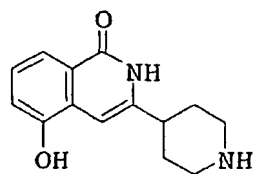
101



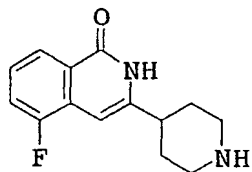
102



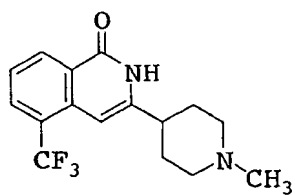
103



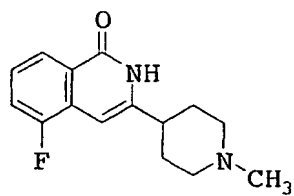
104



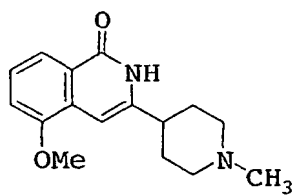
105



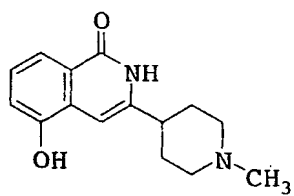
106



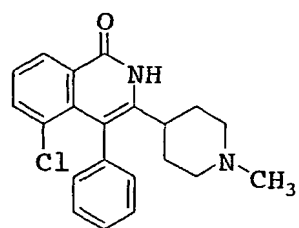
107



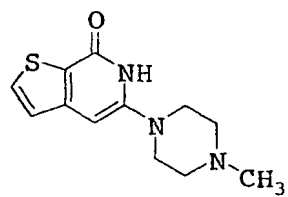
108



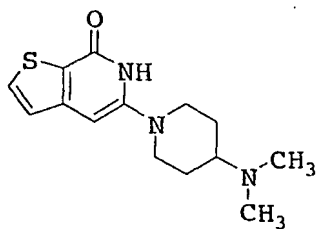
109



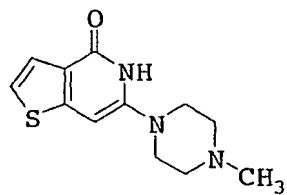
110



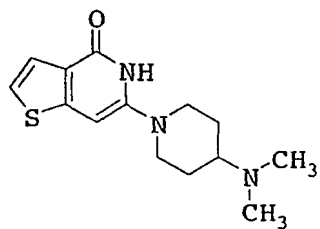
111



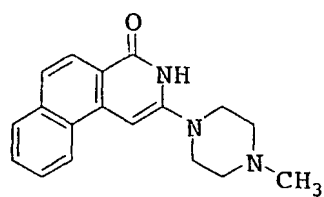
112



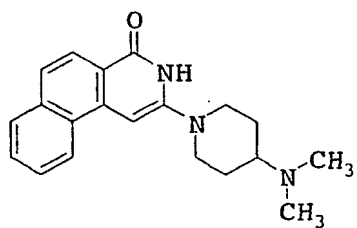
113



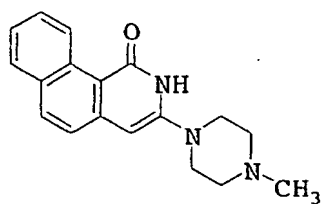
114



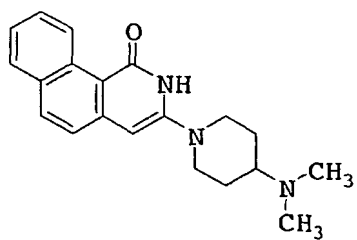
115



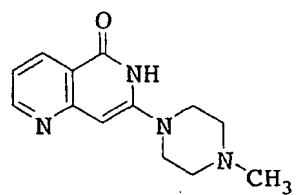
116



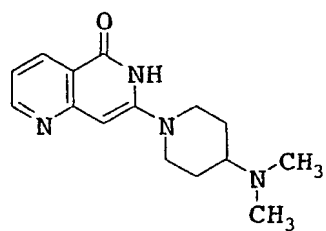
117



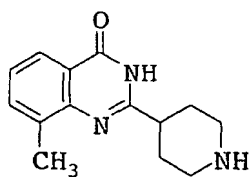
118



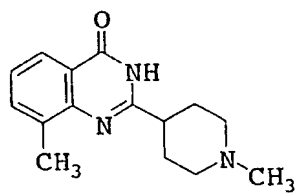
119



120



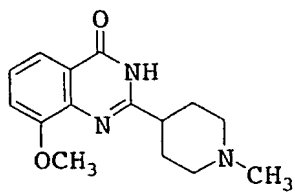
121



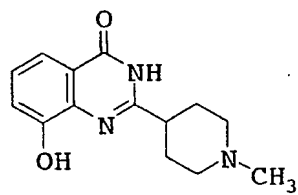
122

欠番

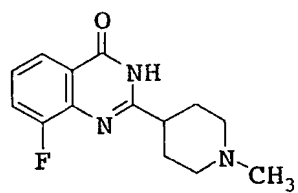
123



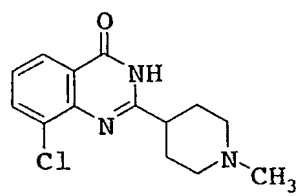
124



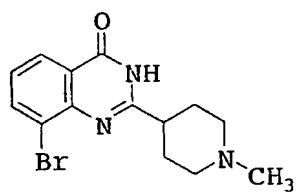
125



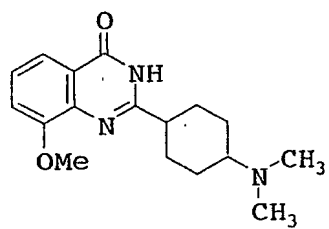
126



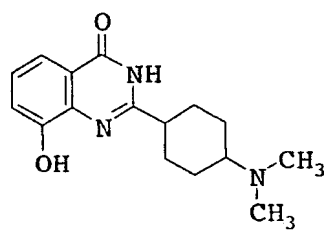
127



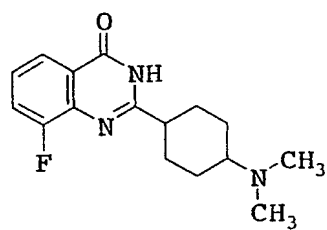
128



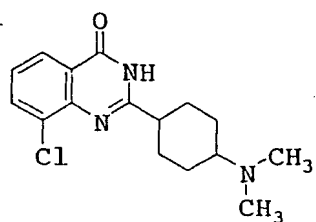
129



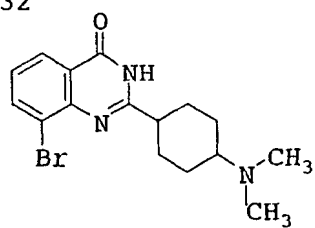
130



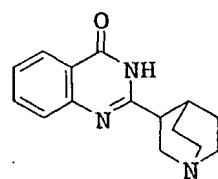
131



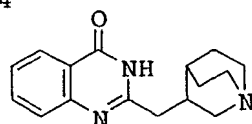
132



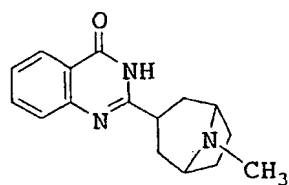
133



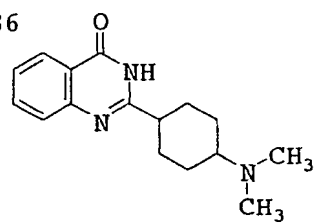
134



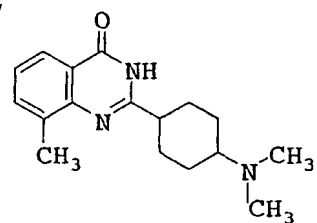
135



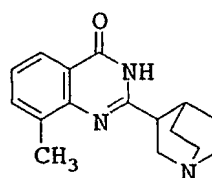
136



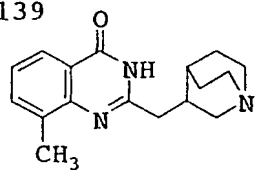
137



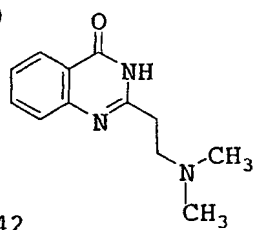
138



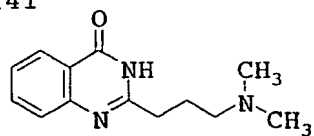
139



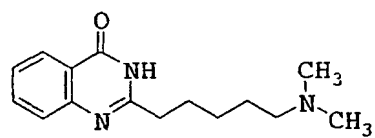
140



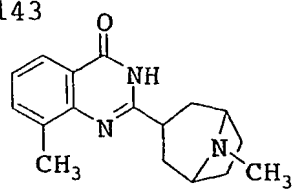
141



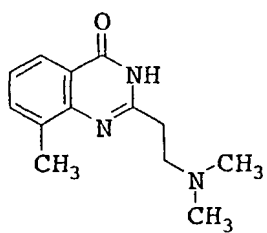
142



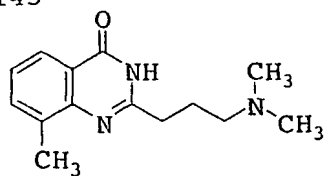
143



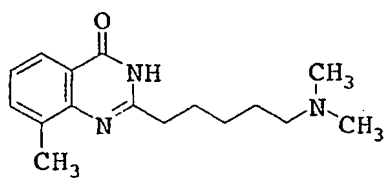
144



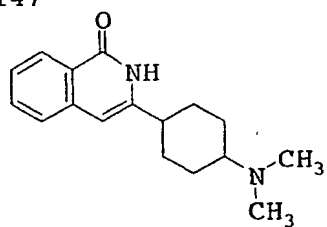
145



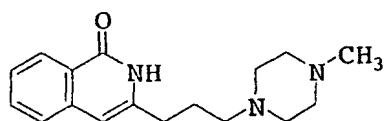
146



147



148



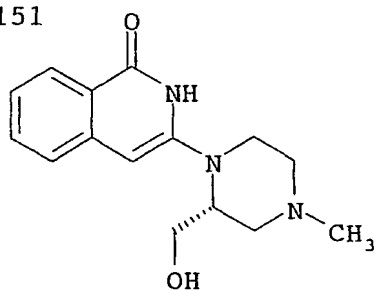
149

欠番

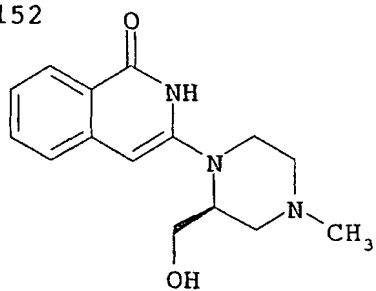
150

欠番

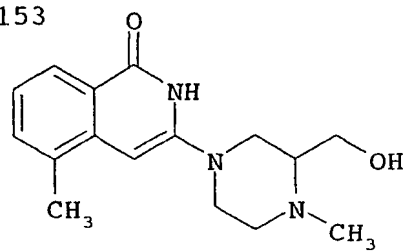
151



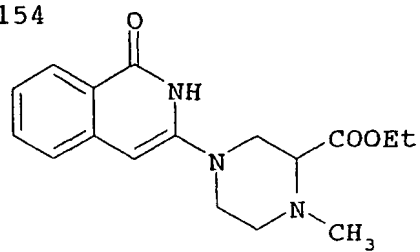
152



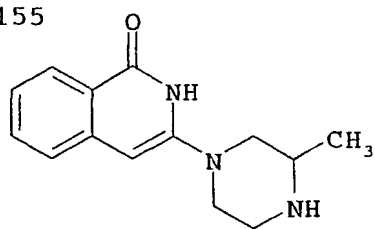
153



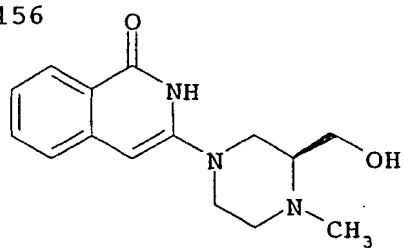
154



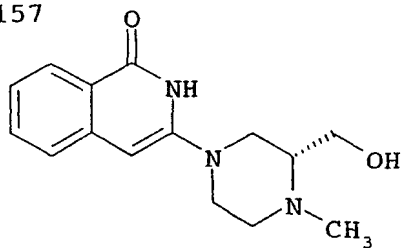
155



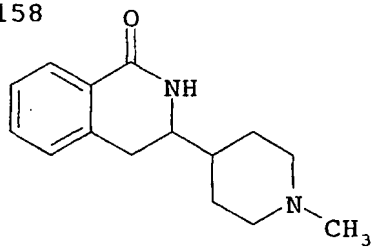
156



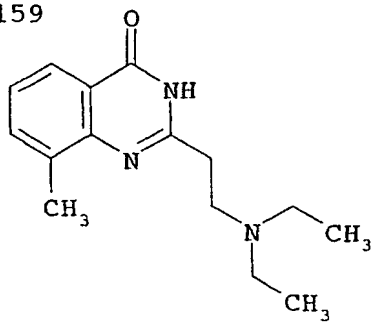
157



158



159



160

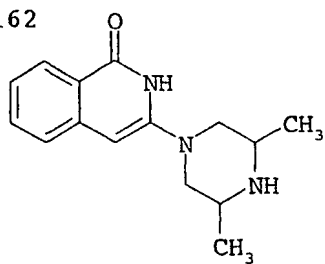
欠番



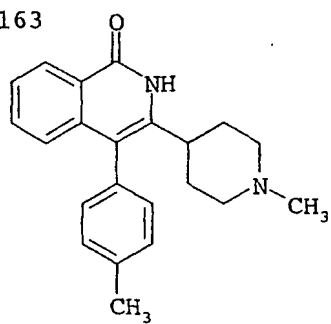
161

欠番

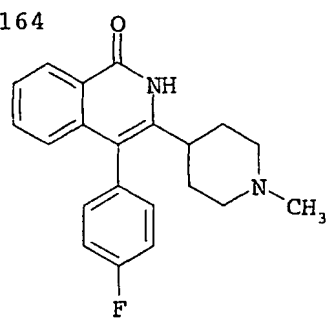
162



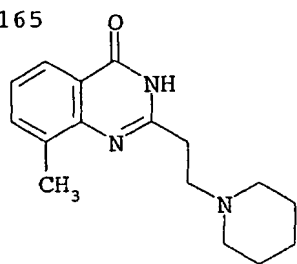
163



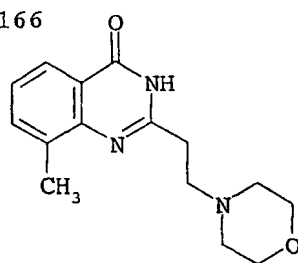
164



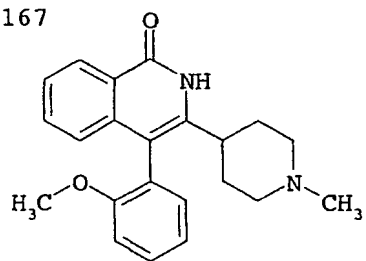
165



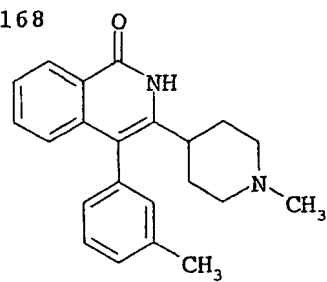
166



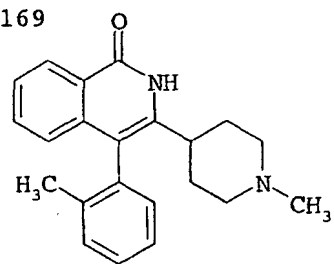
167



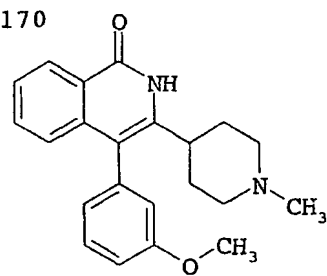
168



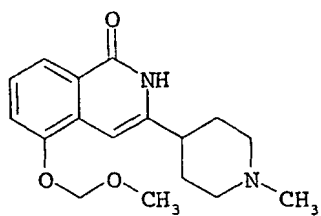
169



170



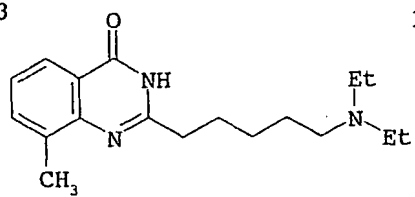
171



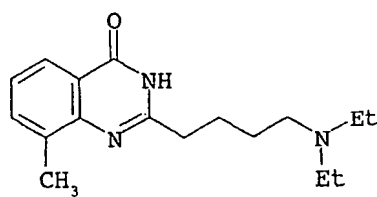
172

欠番

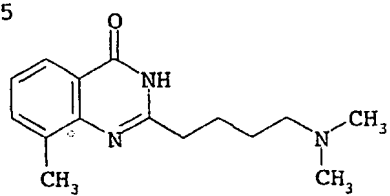
173



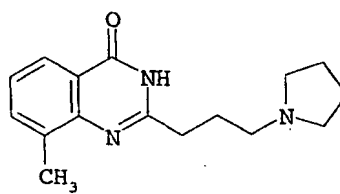
174



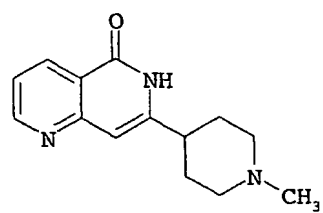
175



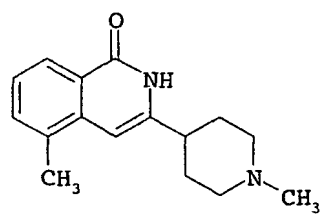
176



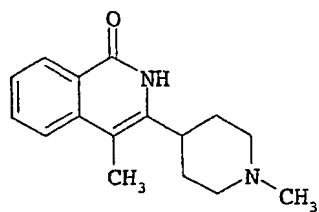
177



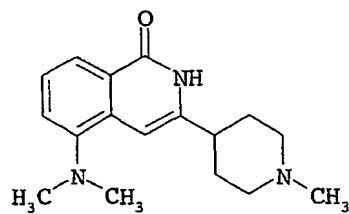
178



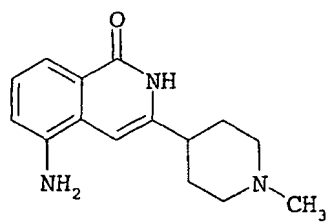
179



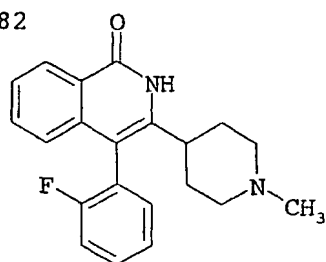
180



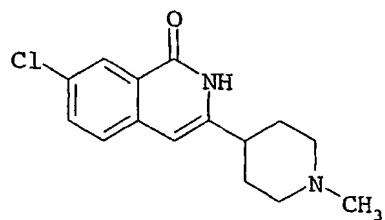
181



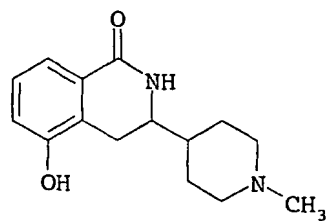
182



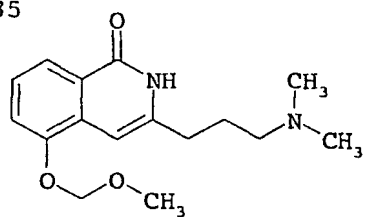
183



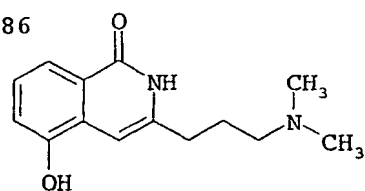
184



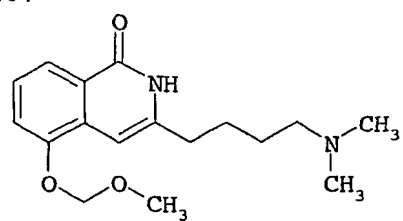
185



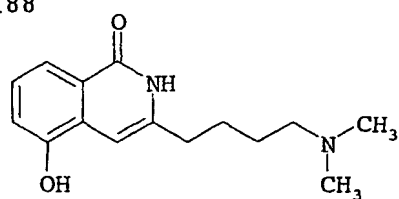
186



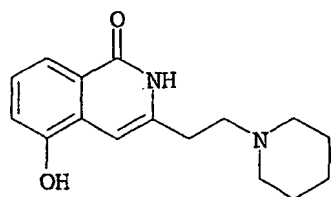
187



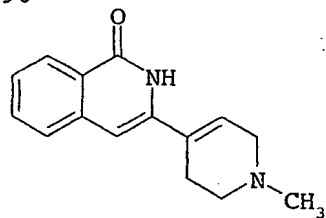
188



189

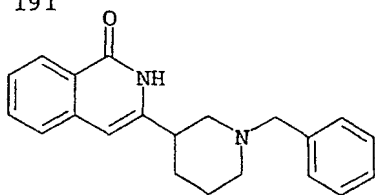


190

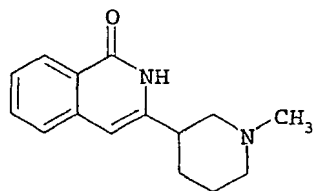


208

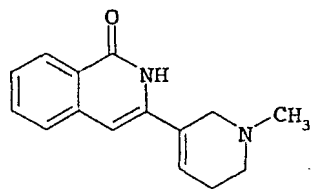
191



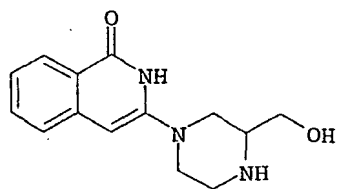
192



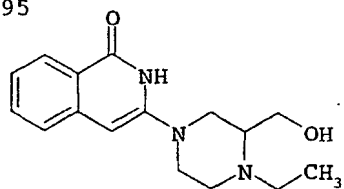
193



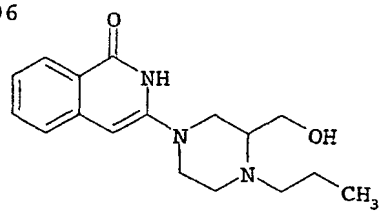
194



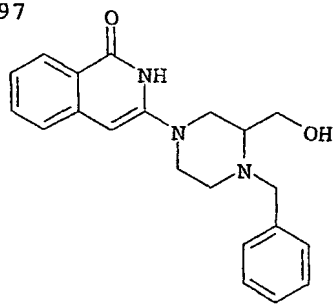
195



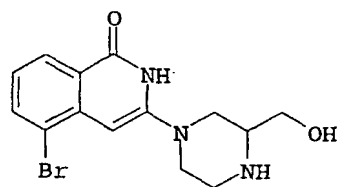
196



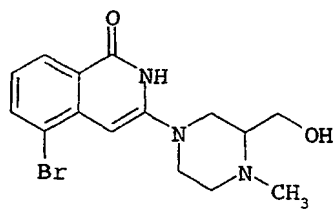
197



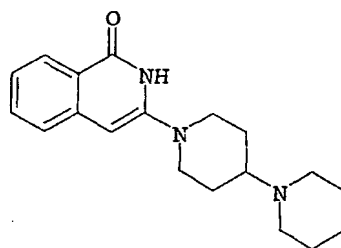
198



199

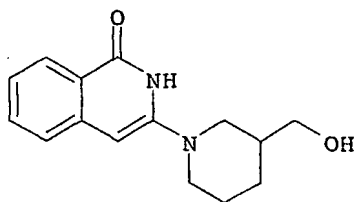


200

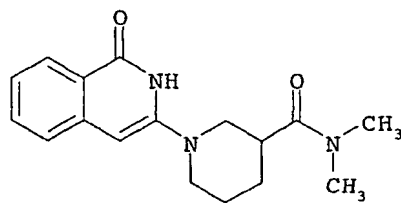


209

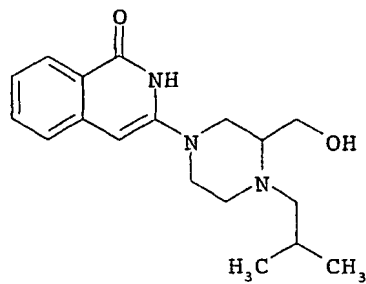
201



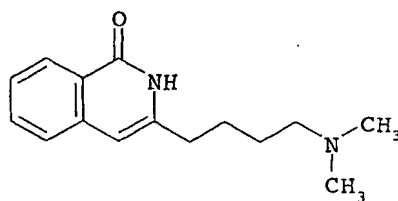
202



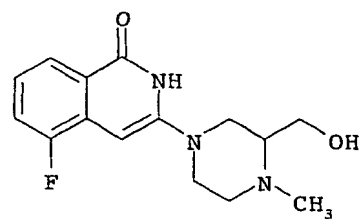
203



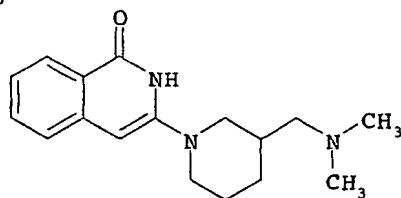
204



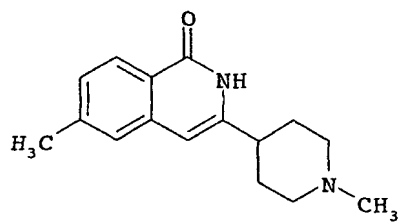
205



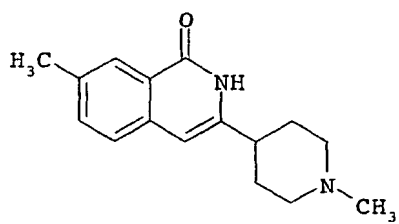
206



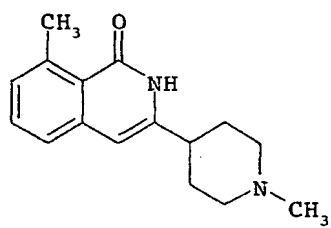
207



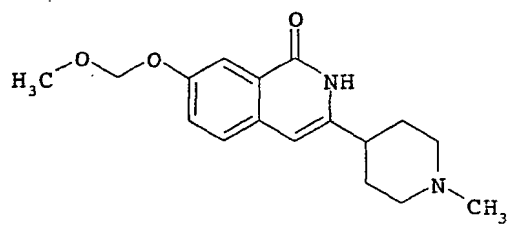
208



209

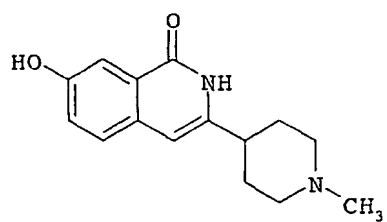


210

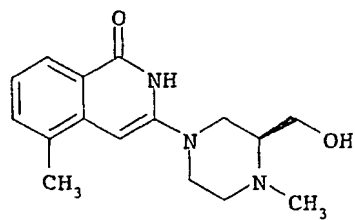


210

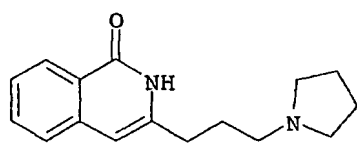
211



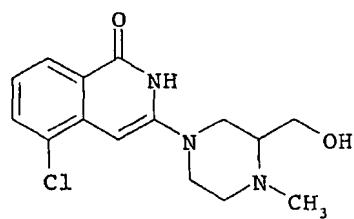
212



213



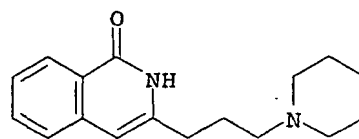
214



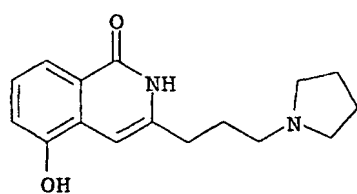
215

欠番

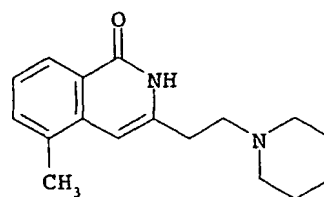
216



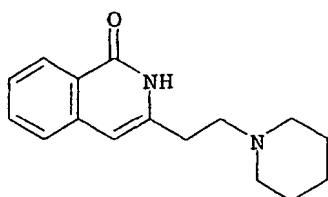
217



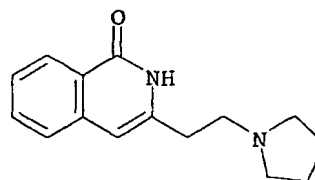
218



219

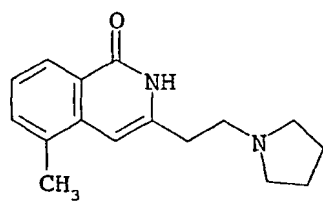


220

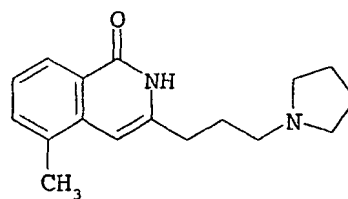


211

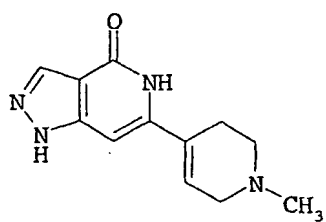
221



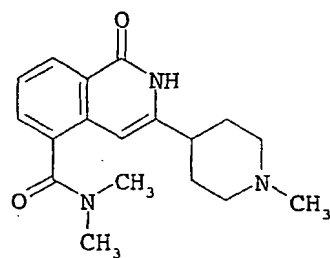
222



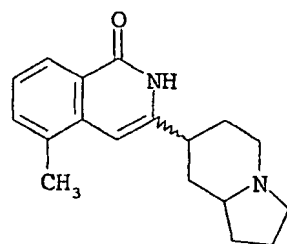
223



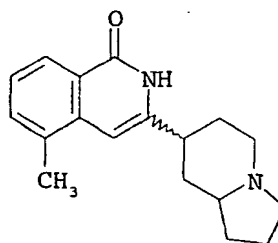
224



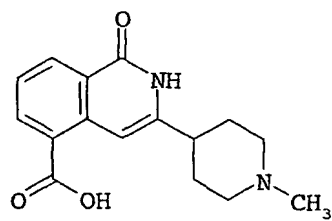
225



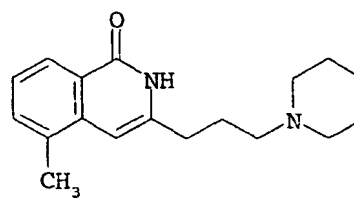
226



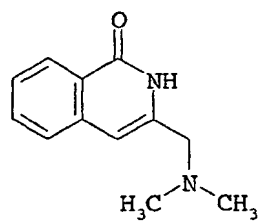
227



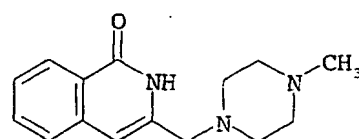
228



229

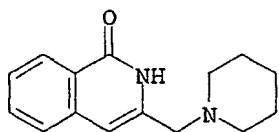


230

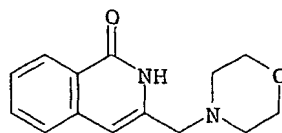


212

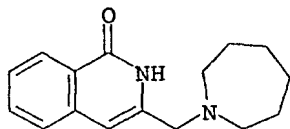
231



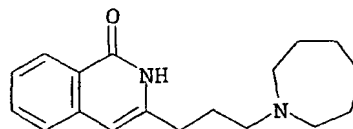
232



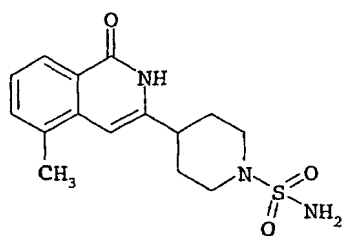
233



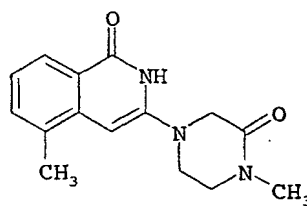
234



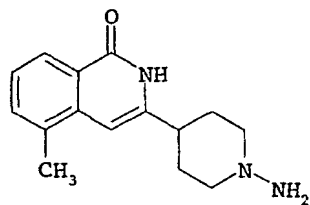
235



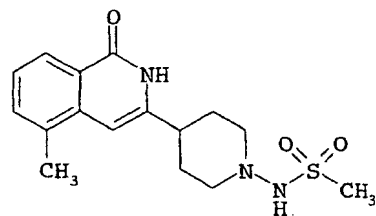
236



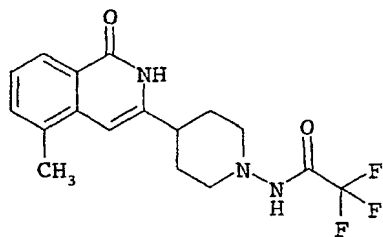
237



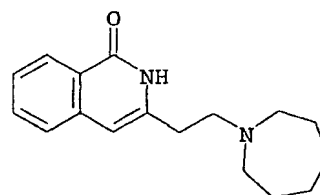
238



239

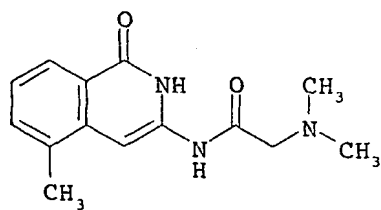


240





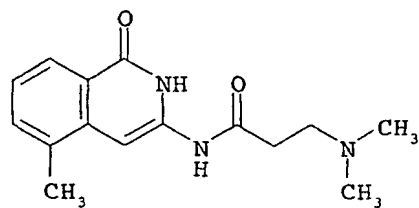
241



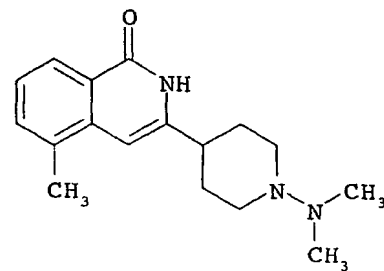
242

欠番

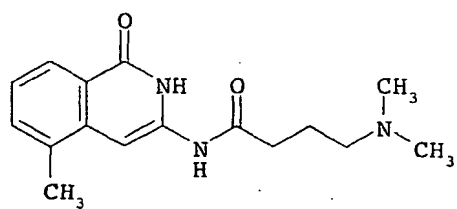
243



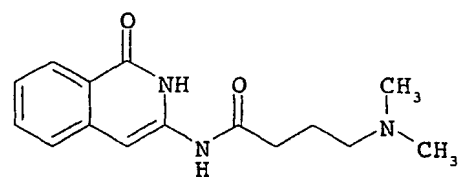
244



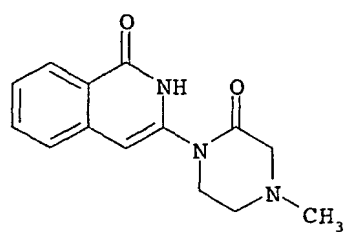
245



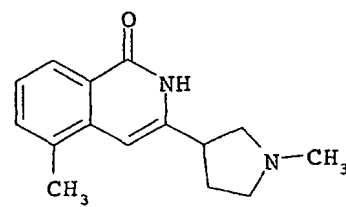
246



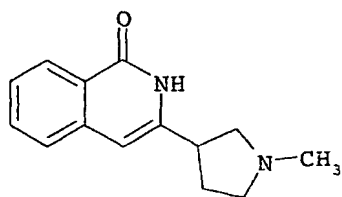
247



248



249



## 製剤処方例 1

実施例 1 の化合物 0.5 部、乳糖 2.5 部、結晶セルロース 3.5 部およびコーンスターチ 3 部とをよく混和したのち、コーンスターチ 2 部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を 16 メッシュで篩過し、オーブン中 50℃  
5 で乾燥後、24 メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターチ 8 部、結晶セルロース 11 部およびタルク 9 部とをよく混合したのち、圧搾打錠して 1 錠当たり有効成分 0.5 mg 含有の錠剤を得る。

一般式 (I) の化合物の優れた薬理活性は以下に示す一連の試験によって証明される。

## 10 実験例 1 : PARP 酵素活性阻害作用

酵素源として組換え体のヒト PARP (4667-02X, Trevigen  
en) を使用した。ポリ ADP リボシル化反応は、酵素反応緩衝液 (10 mM Tris/HCl (pH 8.0), 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 28 mM KC  
1, 28 mM NaCl) に <sup>3</sup>H-NAD (1.85 kBq, NAD [アデニ  
15 ン-2, 8-<sup>3</sup>H], 第一化学) および activated DNA (0.02 mg/mL, 4667-03X, Trevigen) を加え、酵素源を添加することで開始させた。25℃で 15 分間インキュベーションした後、20%トリクロロ酢酸により反応を停止させ、生じた酸不溶性分画を GF/B  
フィルターに吸着させた。フィルターを 5%トリクロロ酢酸で数回洗浄した  
20 後、液体シンチレーション・カウンターでフィルター上の放射線量を測定した。PARP 活性は、酵素源非添加サンプルの放射線量をブランク値として差し引くことで測定し、各試験化合物の 50%酵素阻害値 (IC<sub>50</sub> 値) は化合物非添加サンプルの放射線量を 100%として算出した。3 回測定して得た平均値を表 1 に示す。

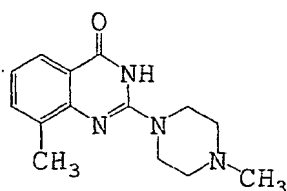
表 1

試験化合物	PARP 阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)	試験化合物	PARP 阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)
実施例 1	42 <sup>*a</sup> , 38 <sup>*b</sup>	実施例 176	44
3	70	178	23
4	42	181	22
12	34 <sup>*a</sup> , 37 <sup>*b</sup>	183	44
18	56	184	26
19	25	186	14
20	75	188	57
21	82	189	17
22	96	190	39
28	63	205	54
29	65	212	23
82	34	213	57
85	47	214	45
86	61	217	28
90	26	218	26
93	44	219	63
98	87	220	77
106	40	221	42
107	45	222	36
108	12	225	26
121	37	226	31
138	58	228	72
145	39	248	68
153	36	Pfizer*1	240
156	35	Y-3011*2	50
161	39	Y-3010*2	5100
165	52	Y-3079*2	79
172	49	対照薬 (DPQ) *3	1000

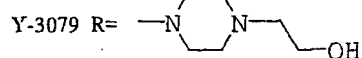
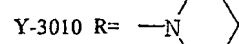
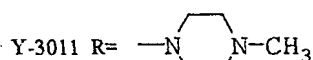
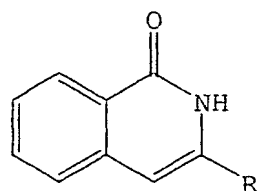
\* a : 2回測定した時の平均値

\* b : 3回測定した時の平均値

- 5 \* 1 : P f i z e r は米国特許第 1 1 7 4 2 7 2 号公報または同 1 0 6 2 3  
5 7 号公報に記載の方法に準じて製造した下記化合物を示す。



\*2: Y-3011、Y-3010およびY-3079は、特公昭46-12454号公報に記載の方法に準じて製造した下記化合物を示す。



- 5 \*3: DPQ=3, 4-ジヒドロ-5-[4-(1-ピペリジニル)-ブトキシ]-1(2H)-イソキノリノン (WO99/08680号, WO99/11649号に記載のPARP阻害剤)

上記より、本発明の実施例で示された化合物は、いずれも公知化合物と比較して優れたPARP阻害活性を有することがわかる。

尚、上記の結果より、Y-3011、Y-3010およびY-3079のうち、PARP阻害活性が最も優れているのはY-3011であることから、以下の実験例3および4では、特公昭46-12454号公報の代表化合物としてはY-3011を使用する。

15

#### 実験例2: 過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 誘発細胞障害抑制作用

25 cm<sup>2</sup> フラスコにコンフルエントの状態まで培養したP388D1細胞を、4×10<sup>6</sup> cells/wellの密度で96ウェルプレートに播種した。試験化合物を添加して15分間 (37℃) インキュベーションし、その後、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2 mM) を添加し、4時間インキュベーションした。インキュ

20

ベーション終了後、培養上清を採取し、細胞障害の指標であるLDH活性をLDH-細胞毒性テストキット（和光純薬）で測定した。各試験化合物の50%抑制値（ $IC_{50}$ 値）は、化合物非添加サンプルのLDH活性（吸光度）を100%として算出した。結果を表2に示す。

5

表 2

試験化合物		細胞死抑制作用 $IC_{50} (\mu M)$
実施例	1	0.12
	12	0.11
	82	0.19
	90	0.14
	108	0.124
	121	0.24
	156	0.23
	178	0.09
	181	0.22
	186	0.13
	189	0.085
	212	0.070
対照薬 (DPQ)		3.30

### 実験例 3 : 安定性試験

各試験化合物（5mg）を0.1mol/Lクエン酸水溶液（1ml）に  
 10 溶解し、遮光下または非遮光下、室温で1日後および8日後の各化合物の残存率をHPLCで測定した。残存率は各化合物を溶解直後のHPLCのareaと1日後および8日後のHPLCのareaとを比較して算出した。結果を表3に示す。

カラム CAPCELLPAK UG120 (C18) (資生堂)

15 移動層 50mmol/L過塩素酸ナトリウム水溶液（pH2.5）：アセトニトリル=80：20

検出波長 254nm

流速 1.0 ml/min

表 3

試験化合物	遮光下の残存率 (%)		非遮光下の残存率 (%)	
	1 日後	8 日後	1 日後	8 日後
実施例 82	≒100	≒100	≒100	≒100
108	≒100	≒100	≒100	≒100
121	≒100	≒100	-	-
Y-3011	76	32	-	-

-:測定していない

5 上記より、本発明化合物は水溶液中でより安定であることが分かる。

実験例 4 : アドレナリン  $\alpha$  1 受容体に対する親和性 ; 3H-プラゾシン結合  
粗シナプス膜調製および結合実験は「ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・  
ファーマコロジー、第 55 巻、323 頁 (1979)」に準じて行った。凍  
結保存したラット脳組織から粗シナプス膜を調製し、膜標本と 3H-プラゾ  
シンを被験化合物存在下で 25℃、30 分間インキュベートした。反応終了  
10 後、直ちにホワットマン GF/B フィルタ (商品名) で吸引濾過し、フィル  
ター上の放射能活性は液体シンチレーションカウンターで測定した、非特異  
的結合量は 1  $\mu$ M プラゾシン存在下で求めた。試験化合物の 50% 抑制濃度  
15 ( $IC_{50}$ ) を非線形回帰より算出し、阻害定数 ( $K_i$  値) を求めた。結果を  
表 4 に示す。

表 4

試験化合物	アドレナリン $\alpha$ 1 受容体への親和性 $K_i$ ( $\mu$ M)
実施例 156	>100
212	>100
Y-3011	4.0

上記から、脳梗塞患者に血圧低下作用は禁忌と考えられるため、アドレナリン $\alpha$  1 受容体へ親和性を示さない本発明化合物は、脳梗塞治療薬として好ましいと言える。

#### 産業上の利用可能性

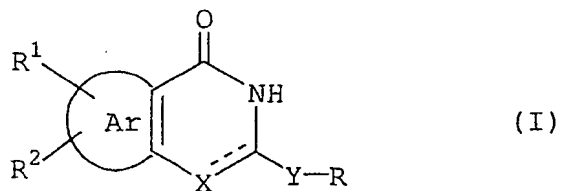
- 5 一般式 (I) の化合物、その光学異性体、それらの医薬上許容しうる塩、それらの水和物およびそれらの水付加物は、強力な PARP 阻害作用を有し、脳梗塞治療薬（特に k として有用である。

本出願は日本で出願された特願 2001-154571 を基礎としており、

- 10 その内容は本明細書にすべて包含するものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



5 [式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

環 Ar はベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

X はアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

10 Y は

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N(R<sup>4</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- 15 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m 及び n は同一または異なって、それぞれ 0 または 1 ~ 10 の整数を示す。R<sup>4</sup> は水素またはアルキルを示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と

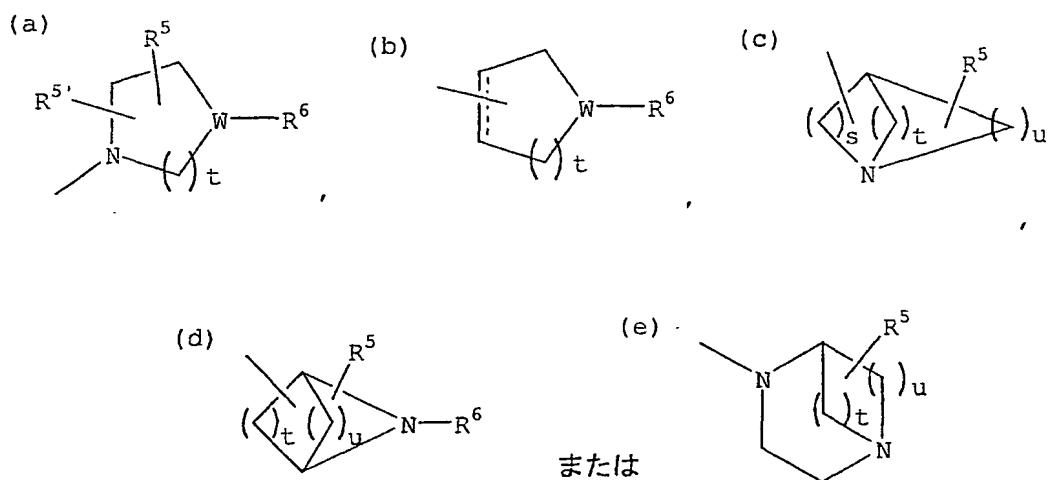
20 結合する。)を示す。

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキル



カルバモイル、N、N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N、N-ジアルキルスルファモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示す。

- 5 Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (e) を示す。



- 10 (式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1~4の整数を示す。

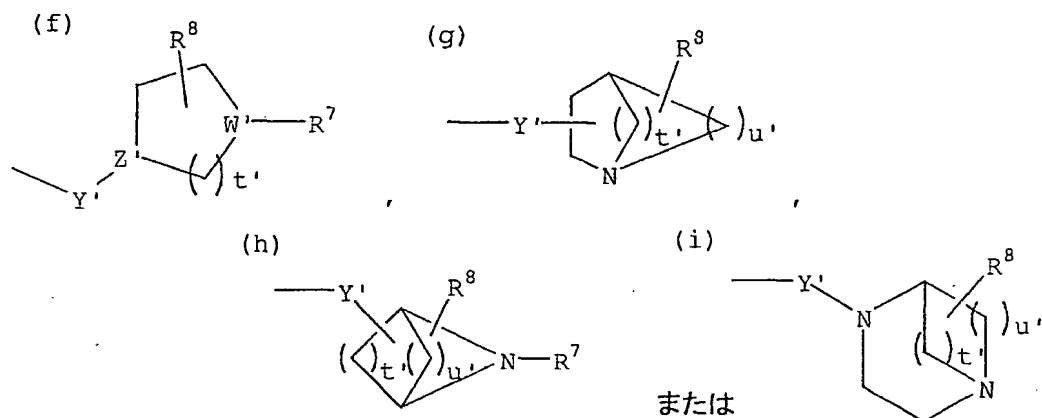
tは0~3の整数を示す。

uは1~3の整数を示す。

- 15 R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

$R^6$ は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式

5 (f) ~ (i) を示す。



(式中、 $Y'$  は前記Yと同義である。

$Z'$  はCHまたは窒素原子を示す。

10  $W'$  はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

$t'$  は1~3の整数を示す。

$u'$  は1~3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、 $R^6$ はヒドロキシアルキルを示すことができる。

15  $R^7$ は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、アシルアミノまたは置換基を有してもよいベンゾイルアミノを示す；但し、 $W'$  が酸素原子である場合には存在しない。

$R^8$ は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す))

20 但し、(1) Xが無置換の炭素原子を示し、環Arがベンゼン環を示し、

- Yが $-(CH_2)_m-$  ( $m=0$ )を示し、かつRがモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ピペリジニル、3-メチル-1-ピペリジノ、ピペラジーン-1-イル、4-メチルピペラジーン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イルを示す場合、
- 5 R<sup>1</sup>はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-
- 10 -ジアルキルスルファモイルを示し、(2) Xが窒素原子を示し、かつYが $-(CH_2)_m-$  ( $m=0$ )を示す場合、Rは上記式(b)~(d)のいずれかを示す。]

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

- 15 2. 一般式(I)において、

Xがアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子を示す

ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

- 20 3. 一般式(I)において、

- R<sup>1</sup>がハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシ
- 25 カルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示し、

$R^2$ が水素を示す

ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

4. 一般式(I)において、

5 点線部分が単結合または二重結合を示し、

環Arがベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示し、

Xがアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yが

10  $-(CH_2)_m-$ 、

$-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、または

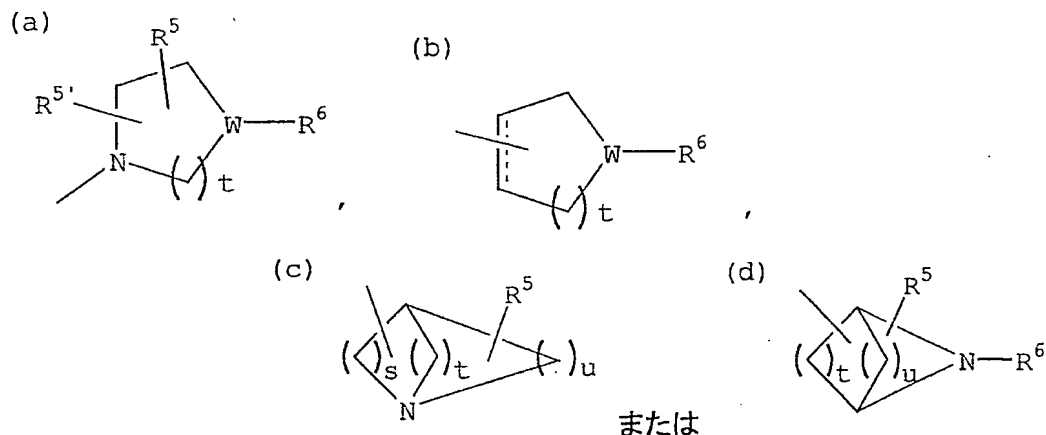
$-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$

(式中、m及びnが同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。 $R^4$ が水素を示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を

15 示し、

$R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイル、アルキルチオまたはアルコキシアルキルオキシを示し、

20 Rがジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(d)を示す



(式中、点線部分が単結合または二重結合を示す。)

5 WがCHまたは窒素原子を示す。

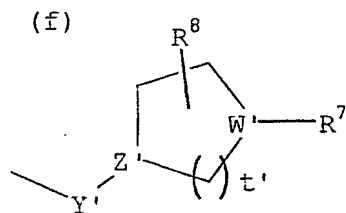
s が 1 ～ 4 の整数を示す。

t が 0 ～ 3 の整数を示す。

u が 1 ～ 3 の整数を示す。

10 R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

15 R<sup>6</sup>が水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式 (f) を示す。



(式中、Y' が前記Yと同義である。

Z' がCHまたは窒素原子を示す。

W' がCH、窒素原子または酸素原子を示す。

5 t' が1～3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>がヒドロキシアルキルを示すことができる。

R<sup>7</sup>が水素またはアルキルを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

10 R<sup>8</sup>が水素を示す。))

ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

5. 一般式(I)において、

点線部分が単結合または二重結合を示し、

15 環A<sub>r</sub>がベンゼン環、ナフタレン環、またはピリジン、ピラゾールおよびチオフェンから選ばれる芳香族複素環を示し、

Xがアルキルまたはハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

20 Yが

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または

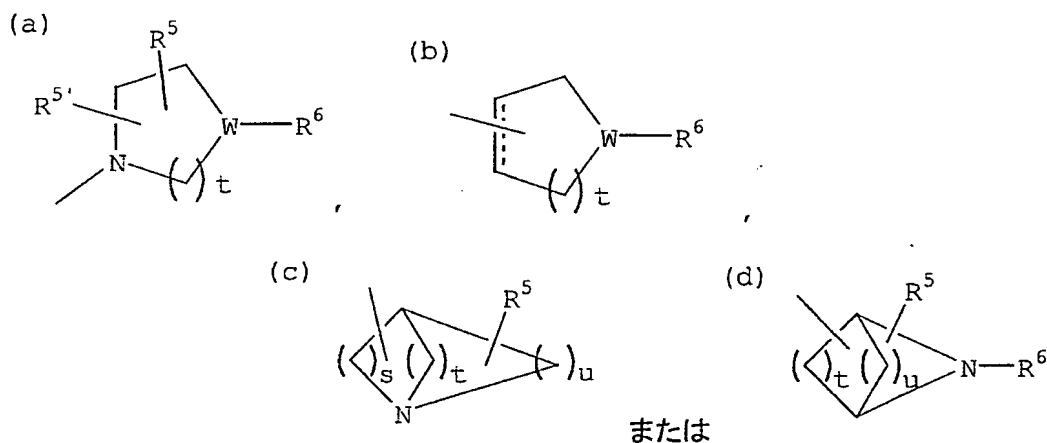
—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnが同一または異なって、それぞれ0または1～5の整数を

25 示す。R<sup>4</sup>が水素を示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示し、

$R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイル、アルキルチオまたはアルコシアルキルオキシを示し、

- 5  $R$ がジアルキルアミノまたはホルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (d) を示す



- 10 (式中、点線部分が単結合または二重結合を示す。

$W$ がCHまたは窒素原子を示す。

$s$ が1~4の整数を示す。

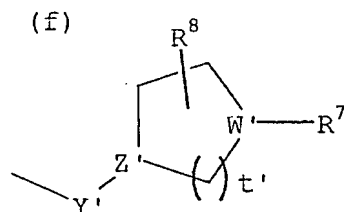
$t$ が0~3の整数を示す。

$u$ が1~3の整数を示す。

- 15  $R^5$ 及び $R^{5'}$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは $R^5$ と $R^{5'}$ が一緒になってケトンを示す。

$R^6$ が水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコシカルボニル、

アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式 (f) を示す。



5 (式中、Y' が前記Yと同義である。

Z' が窒素原子を示す。

W' がCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t' が1～3の整数を示す。

但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>がヒドロキシアルキルを

10 示すことができる。

R<sup>7</sup>が水素またはアルキルを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

R<sup>8</sup>が水素を示す。))；

但し、Xが窒素原子を示す場合、Rは上記式 (b) を示す

15 ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

6. (1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(2) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-2H

20 -イソキノリン-1-オン、

(3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(4) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1



- イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、
- (5) 3—(4—アミノピペラジン—1—イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、
- (6) 3—(4—ジメチルアミノピペラジン—1—イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、
- 5 (7) 3—(4—プロピルピペラジン—1—イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、
- (8) 3—(4—メタンシルホニルピペラジン—1—イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、
- 10 (9) 3—(4—エトキシカルボニルピペラジン—1—イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、
- (10) 3—(4—メチルホモピペラジン—1—イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、
- (11) 5—メチル—3—(4—メチルホモピペラジン—1—イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、
- 15 (12) 5—メチル—3—(4—ジメチルアミノピペリジン—1—イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、
- (13) 3—(3—ジメチルアミノピロリジン—1—イル) — 5—メチル—2H—イソキノリン—1—オン、
- 20 (14) 5—メチル—3—(4—モルホリノ) — 2H—イソキノリン—1—オン、
- (15) 3—(4—アミノピペラジン—1—イル) — 5—メチル—2H—イソキノリン—1—オン、
- (16) 3—(4—ジメチルアミノピペラジン—1—イル) — 5—メチル—2H—イソキノリン—1—オン、
- 25 (17) 3—(4—ヒドロキシピペリジン—1—イル) — 5—メ

- チル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(18) 5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イ  
5 ル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(20) 5-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(21) 5-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (22) 5-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(23) 8-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(24) 7-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イ  
15 ソキノリン-1-オン、  
(25) 7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(26) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-メトキシ  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (27) 5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(28) 5-フルオロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-  
1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(29) 5-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1  
25 -イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(30) 6-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)

- − 2 H−イソキノリン−1−オン、  
(31) 7−ブロモ−3−(4−ジメチルアミノピペリジン−1−イル)−2 H−イソキノリン−1−オン、  
(32) 5−ブロモ−3−(4−ジメチルアミノピペリジン−1−イル)−2 H−イソキノリン−1−オン、  
5 −イル)−2 H−イソキノリン−1−オン、  
(33) 5−フルオロ−3−(4−(2−ヒドロキシエチル)ピペラジン−1−イル)−2 H−イソキノリン−1−オン、  
(34) 6−メチル−3−(4−メチルピペラジン−1−イル)−2 H−イソキノリン−1−オン、  
10 (35) 3−(4−(2−ヒドロキシエチル)ピペラジン−1−イル)−6−メチル−2 H−イソキノリン−1−オン、  
(36) 8−メチル−3−(4−メチルピペラジン−1−イル)−2 H−イソキノリン−1−オン、  
(37) 7−ブロモ−3−(4−(2−ヒドロキシエチル)ピペラジン−1−イル)−2 H−イソキノリン−1−オン、  
15 −イル)−2 H−イソキノリン−1−オン、  
(38) 3−(4−メチルピペラジン−1−イル)−5−ニトロ−2 H−イソキノリン−1−オン、  
(39) 5−アミノ−3−(4−メチルピペラジン−1−イル)−2 H−イソキノリン−1−オン1水付加物、  
20 (40) 5−シアノ−3−(4−メチルピペラジン−1−イル)−2 H−イソキノリン−1−オン、  
(41) 3−[4−(2−ヒドロキシエチル)ピペラジン−1−イル]−8−メチル−2 H−イソキノリン−1−オン、  
(42) 3−(4−メチルピペラジン−1−イル)−5−トリフルオロメチル−2 H−イソキノリン−1−オン、  
25 (43) 3−[4−(2−ヒドロキシエチル)ピペラジン−1−

- イル] - 7-メチル-1H-イソキノリン-1-オン、  
(44) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 5-メチルチオ-2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(45) 5-ジメチルアミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) -  
5 2H-イソキノリン-1-オン、  
(46) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 5-ニトロ-  
2H-イソキノリン-1-オン、  
(47) 5-アミノ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) -  
2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (48) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 5-トリフル  
オロメチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(49) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 5-メチルチ  
オ-2H-イソキノリン-1-オン、  
(50) 5-シアノ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) -  
15 2H-イソキノリン-1-オン、  
(51) 5, 7-ジメチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 2  
H-イソキノリン-1-オン、  
(52) 5, 7-ジクロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 2  
H-イソキノリン-1-オン、  
20 (53) 5, 7-ジブromo-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 2  
H-イソキノリン-1-オン、  
(54) 5, 7-ジフルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) -  
2H-イソキノリン-1-オン、  
(55) 5-クロロ-7-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イ  
25 ル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(56) 6, 7-ジヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)

- 2H-イソキノリン-1-オン、  
(57) 5, 7-ジクロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(58) 5, 7-ジブromo-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (59) 5-ブromo-7-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(60) 6, 7-ジヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (61) 3-[4-(4-モルホリノ)ピペリジン-1-イル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(62) 3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、  
(63) 3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、  
15 (64) 3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、  
(65) 3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (66) 3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル)ペンチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、  
(67) 3-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブチル)ピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(69) 5-メチル-3-[4-(4-モルホリノ)ピペリジン-1-イル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
25 (70) 5-メチル-3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)

エチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(71) 5-メチル-3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-  
5 オン、

(72) 5-メチル-3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル) ペンチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(73) 5-メチル-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
10

(74) 5-メチル-3-{4-[4-(4-モルホリノ) ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(75) 5-メチル-3-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) ブチル) ピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノ  
15 リン-1-オン、

(76) 7-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

20 (77) 5-クロロ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(78) 5-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
25

(80) 5-クロロ-3-{4-[4-(4-モルホリノ) ブチル]

- ル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (81) 3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、  
 (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-  
 5 1-オン1/5水付加物、  
 (83) 3-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (84) 3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 10 (85) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (86) 3-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (87) 3-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メ  
 15 チル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (88) 3-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (89) 5-メチル-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 20 (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (91) 3-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (92) 3-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メ  
 25 チル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (93) 3-(ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イ

- ソキノリン-1-オン塩酸塩、
- (94) 5-メチル-3-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (95) 5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イ
- 5 ソキノリン-1-オン、
- (96) 5-ブromo-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (97) 4-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、
- 10 (98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- (99) 4-(4-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (100) 4-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチルピペ
- 15 リジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (101) 5,7-ジブromo-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (102) 5-メトキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (103) 5-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (104) 5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (105) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-トリフルオロメ
- 25 チル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (106) 5-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イ



- ル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(107) 5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (109) 5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(110) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン、  
10 (111) 5-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン、  
(112) 6-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 5H-チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-オン、  
(113) 6-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 5H-チエ  
15 ノ [3, 2-c] ピリジン-4-オン、  
(114) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-ベンズ [f] イソキノリン-1-オン、  
(115) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 2H-ベンズ [f] イソキノリン-1-オン、  
20 (116) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-ベンズ [h] イソキノリン-1-オン、  
(117) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 2H-ベンズ [h] イソキノリン-1-オン、  
(118) 7-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 6H-1, 6-ナフ  
25 チリジン-5-オン、  
(119) 7-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 6H-1,

- 6-ナフチリジン-5-オン、  
(120) 8-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
5 (123) 8-メトキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(124) 8-ヒドロキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
10 (125) 8-フルオロ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(126) 8-クロロ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(127) 8-ブロモ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
15 (128) 8-メトキシ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(129) 8-ヒドロキシ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
20 (130) 8-フルオロ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(131) 8-クロロ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(132) 8-ブロモ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
25 (133) 2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-

- 3 H-キナゾリン-4-オン、
- (1 3 4) 2-((1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イル)メチル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- (1 3 5) 2-(8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 5 (1 3 6) 2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- (1 3 7) 8-メチル-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 10 (1 3 8) 2-(1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イル)-8-メチル-3 H-キナゾリン-4-オン、
- (1 3 9) 2-((1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イル)メチル)-8-メチル-3 H-キナゾリン-4-オン、
- (1 4 0) 2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 15 (1 4 1) 2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- (1 4 2) 2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 20 (1 4 3) 8-メチル-2-(8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- (1 4 4) 8-メチル-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- (1 4 5) 8-メチル-2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 25 (1 4 6) 8-メチル-2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)

ー 3 H-キナゾリン-4-オン、

(147) 3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オンおよび

(148) 3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロ  
5 ピル)-2 H-イソキノリン-1-オン

から選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

7. (151) (R)-3-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペ  
ラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、

10 (152) (S)-3-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-  
1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、

(153) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-  
5-メチル-2 H-イソキノリン-1-オン、

(154) 3-(3-エトキシカルボニル-4-メチルピペラジン-1-イ  
15 ル)-2 H-イソキノリン-1-オン、

(155) 3-(3-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン  
-1-オン、

(156) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-  
1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、

20 (157) (R)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-  
1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、

(158) 3-(1-メチルピペラジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-  
2 H-イソキノリン-1-オン、

(159) 8-メチル-2-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3 H-キ  
25 ナゾリン-4-オン、

(162) 3-(3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキ

- ノリン-1-オン、  
(163) 4-(4-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(164) 4-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-  
5 4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(165) 8-メチル-2-(2-ピペリジノエチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(166) 8-メチル-2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-3H-キナゾリン-4-オン、  
10 (167) 4-(2-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(168) 4-(3-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(169) 4-(2-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-  
15 -イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(170) 4-(3-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(171) 5-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (173) 8-メチル-2-[5-(ジエチルアミノ)ペンチル]-3H-キナゾリン-4-オン、  
(174) 8-メチル-2-[4-(ジエチルアミノ)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、  
(175) 8-メチル-2-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-3H-キ  
25 ナゾリン-4-オン、  
(176) 8-メチル-2-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]-

- 3H-キナゾリン-4-オン、  
(177) 7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6H-1, 6-ナフチルジン-5-オン1/10水付加物、  
(178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
5 イソキノリン-1-オン、  
(179) 4-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(180) 5-(ジメチルアミノ)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(182) 4-(2-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(183) 7-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
15 イソキノリン-1-オン、  
(184) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、  
(185) 5-メトキシメチルオキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-  
イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(187) 5-メトキシメチルオキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(188) 5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-  
25 ソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)

- − 2H−イソキノリン−1−オン、  
(190) 3−(1−メチル−1, 2, 3, 6−テトラヒドロピリジン−4−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(191) 3−(1−ベンジルピペリジン−3−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
5   (192) 3−(1−メチルピペリジン−3−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(193) 3−(1−メチル−1, 2, 3, 6−テトラヒドロピリジン−5−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
10   (194) 3−(3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(195) 3−(4−エチル−3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(196) 3−(3−ヒドロキシメチル−4−プロピルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
15   (197) 3−(4−ベンジル−3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(198) 5−ブromo−3−(3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
20   (199) 5−ブromo−3−(3−ヒドロキシメチル−4−メチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(200) 3−(4−ピペリジノピペリジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(201) 3−(3−ヒドロキシメチルピペリジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
25   (202) 3−(3−(ジメチルカルバモイル)ピペリジン−1−イル)−

- 2H-イソキノリン-1-オン、  
(203) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-イソブチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(204) 3-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-2H-イソキノリン-  
5 1-オン、  
(205) 5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(206) 3-(3-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (207) 6-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(208) 7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(209) 8-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
15 イソキノリン-1-オン、  
(210) 7-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(211) 7-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
20 (212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(213) 3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(214) 5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
25 (216) 3-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イソキノ



- ノリン-1-オン、  
(217) 5-ヒドロキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(218) 5-メチル-3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-2  
5 H-イソキノリン-1-オン、  
(219) 3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノ  
リン-1-オン、  
(220) 3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノ  
リン-1-オン、  
10 (221) 5-メチル-3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2  
H-イソキノリン-1-オン、  
(222) 5-メチル-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル-1  
-イル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(223) 1, 5-ジヒドロ-6-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラ  
15 ヒドロピリジン-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン、  
(224) N, N-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-  
2H-1-オキソイソキノリン-5-カルボキサミド1/4水付加物、  
(225) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン3/4水付加物、  
20 (226) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン1/2水付加物、  
(227) 3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2H-1-オキソイ  
ソキノリン-5-カルボン酸塩酸塩、  
(228) 5-メチル-3-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-  
25 2H-イソキノリン-1-オン、  
(229) 3-(ジメチルアミノ)メチル-2H-イソキノリン-1-オン、

- (230) 3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (231) 3-(ピペリジノメチル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (232) 3-[(モルホリン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン
- 5 -1-オン、
- (233) 3-[(ホモピペリジン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (234) 3-[3-(ホモピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (235) 3-(1-スルファモイルピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1/4水付加物、
- (236) 3-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1/10水付加物、
- (237) 3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-
- 15 イソキノリン-1-オン、
- (238) 3-(1-(メタンスルホニルアミノ)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (239) 3-(1-トリフルオロアセトアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (240) 3-[2-(ホモピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (241) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセタミド、
- (243) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)
- 25 -3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド、
- (244) 3-(1-ジメチルアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル

- 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (245) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)  
 -4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド、  
 (246) N-(2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-4-(ジメ  
 5 チルアミノ)ブタンアミド、  
 (247) 3-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)-2H-  
 イソキノリン-1-オン、  
 (248) 5-メチル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-  
 イソキノリン-1-オン、および  
 10 (249) 3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン  
 -1-オン

から選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

8. 一般式(I)において、

- 15 点線部分は単結合または二重結合を示し、  
 環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示し、  
 Xはアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよ  
 い炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yは

- 20  $-(CH_2)_m-$ 、  
 $-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、または  
 $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$

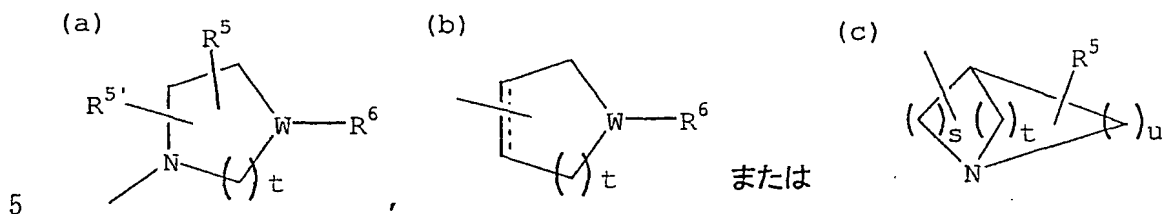
(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1~10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素を示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を

- 25 示し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、

アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルボキシ、  
N, N-ジアルキルカルバモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示し、

Rはジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a)  
～ (c) を示す



(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

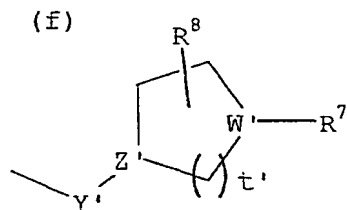
sは1～4の整数を示す。

10 tは0～3の整数を示す。

uは1～3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシ  
アルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジ  
アルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトン  
15 示す。

R<sup>6</sup>は水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、  
アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スル  
ファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式 (f) を示す。



20

(式中、Y' は前記Yと同義である。

Z' は窒素原子を示す。

W' はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t' は1～3の整数を示す。

- 5 但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを示すことができる。

R<sup>7</sup>は水素またはアルキルを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

R<sup>8</sup>は水素を示す。))

- 10 ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

9. 一般式(I)において、

点線部分は単結合または二重結合を示し、

環A<sub>r</sub>はベンゼン環またはナフタレン環を示すか、あるいはピリジン、ピ

- 15 ラゾールおよびチオフェンからなる群より選ばれる芳香族複素環を示し、  
Xはハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yは

- 20  $-(CH_2)_m-$ 、  
 $-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、または  
 $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$

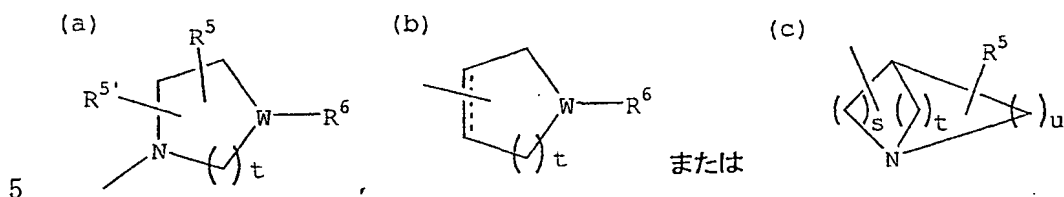
(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～5の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素を示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を示

- 25 し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、

アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイルまたはアルコシアルキルオキシを示し、

Rはジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (c) を示す



(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1~4の整数を示す。

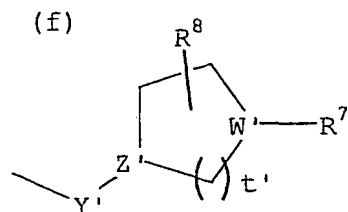
10 tは0~3の整数を示す。

uは1~3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

15

R<sup>6</sup>は水素、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式 (f) を示す。



20

(式中、Y' は前記Yと同義である。

Z' は窒素原子を示す。

W' はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t' は1～3の整数を示す。

- 5 但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを示すことができる。

R<sup>7</sup>は水素またはアルキルを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

R<sup>8</sup>は水素を示す。))；

- 10 但し、Xが窒素原子を示す場合、Rは上記式(b)を示すことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

10 (1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- 15 (2) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- (4) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(7) 3-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(8) 3-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- 25 (9) 3-(4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- (10) 3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- (11) 5-メチル-3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- 5 (12) 5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-  
イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (13) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-5-  
メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (14) 5-メチル-3-(4-モルホリノ)-2H-イソキノ  
10 リン-1-オン、
- (17) 3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-メ  
チル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (18) 5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イ  
ル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (20) 5-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、
- (21) 5-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
20 -2H-イソキノリン-1-オン、
- (22) 5-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、
- (23) 8-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (24) 7-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イ  
ソキノリン-1-オン、



- (25) 7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、
- (28) 5-フルオロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-  
1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (29) 5-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1  
-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (30) 6-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、
- (31) 7-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1  
10 -イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (32) 5-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1  
-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (33) 5-フルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピ  
ペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (34) 6-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、
- (35) 3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-  
イル)-6-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (36) 8-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
20 -2H-イソキノリン-1-オン、
- (37) 7-ブロモ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1  
-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (38) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-ニトロ-  
2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (39) 5-アミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イ  
ソキノリン-1-オン1水付加物、

- (41) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-8-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (43) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-7-メチル-1H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (62) 3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (63) 3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (65) 3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピ  
10 ペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (66) 3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル) ペンチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (69) 5-メチル-3-[4-(4-モルホリノ) ピペリジン-1-イル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (70) 5-メチル-3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (71) 5-メチル-3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-  
20 オン、
- (72) 5-メチル-3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル) ペンチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (73) 5-メチル-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-  
25 オン、

- (74) 5-メチル-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (75) 5-メチル-3-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブチル)ピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (76) 7-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (77) 5-クロロ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (78) 5-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (80) 5-クロロ-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (81) 3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、
- (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- (83) 3-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (93) 3-(ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、

- (95) 5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (97) 4-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、
- 5 (98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 1/5 水付加物、
- (99) 4-(4-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (100) 4-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (106) 5-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (107) 5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (110) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、
- (112) 6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン、
- 20 (114) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ[f]イソキノリン-1-オン、
- (115) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベンズ[f]イソキノリン-1-オン、
- 25 (116) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン、

- (117) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン、
- (120) 8-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 5 (121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- (123) 8-メトキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (137) 8-メチル-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサ  
10 ン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (138) 2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- (139) 2-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メチル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- 15 (144) 8-メチル-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (145) 8-メチル-2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (146) 8-メチル-2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)  
20 -3H-キナゾリン-4-オン、
- (147) 3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサ-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび
- (148) 3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン
- 25 から選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

- 1 1. (1 5 1) (R) - 3 - (2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(1 5 2) (S) - 3 - (2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (1 5 3) 3 - (3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(1 5 4) 3 - (3-エトキシカルボニル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(1 5 5) 3 - (3-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (1 5 6) (S) - 3 - (3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(1 5 7) (R) - 3 - (3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
15 (1 5 8) 3 - (1-メチルピペリジン-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、  
(1 5 9) 8-メチル-2- [2- (ジエチルアミノ) エチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、  
(1 6 2) 3 - (3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (1 6 3) 4 - (4-メチルフェニル) - 3 - (1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(1 6 4) 4 - (4-フルオロフェニル) - 3 - (1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
25 (1 6 5) 8-メチル-2- (2-ピペリジノエチル) - 3H-キナゾリン-4-オン、

- (166) 8-メチル-2-[2-(モルホリン-4-イル) エチル]-3  
H-キナゾリン-4-オン、
- (167) 4-(2-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-  
4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (168) 4-(3-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4  
-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (169) 4-(2-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4  
-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (170) 4-(3-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-  
10 4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (171) 5-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-  
イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (173) 8-メチル-2-[5-(ジエチルアミノ) ペンチル]-3H-  
キナゾリン-4-オン、
- 15 (175) 8-メチル-2-[4-(ジメチルアミノ) ブチル]-3H-キ  
ナゾリン-4-オン、
- (176) 8-メチル-2-[3-(ピロリジン-1-イル) プロピル]-  
3H-キナゾリン-4-オン、
- (177) 7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6H-1, 6-ナフ  
20 チリジン-5-オン 1/10 水付加物、
- (178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- (179) 4-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- 25 (180) 5-(ジメチルアミノ)-3-(1-メチルピペリジン-4-イ  
ル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- (181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- (182) 4-(2-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-  
4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (183) 7-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- (184) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,  
4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、
- (185) 5-メトキシメチルオキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)  
10 -2H-イソキノリン-1-オン、
- (186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-  
イソキノリン-1-オン塩酸塩、
- (187) 5-メトキシメチルオキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (188) 5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-イ  
ソキノリン-1-オン塩酸塩、
- (189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、
- (190) 3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4  
20 -イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (191) 3-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-2H-イソキノリ  
ン-1-オン、
- (192) 3-(1-メチルピペリジン-3-イル)-2H-イソキノリン  
-1-オン、
- 25 (193) 3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-5  
-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、



- (194) 3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (195) 3-(4-エチル-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (196) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-プロピルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (197) 3-(4-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (198) 5-ブロモ-3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (199) 5-ブロモ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (200) 3-(4-ピペリジノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (201) 3-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (202) 3-(3-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (203) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-イソブチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (204) 3-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (205) 5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (206) 3-(3-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- (207) 6-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (208) 7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (209) 8-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (210) 7-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (211) 7-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、
- 10 (212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (213) 3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (214) 5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (216) 3-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (217) 5-ヒドロキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (218) 5-メチル-3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (219) 3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (220) 3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、

- (2 2 1) 5-メチル-3-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル]-2  
H-イソキノリン-1-オン、
- (2 2 2) 5-メチル-3-[3-(ピロリジン-1-イル) プロピル-1  
-イル]-2 H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (2 2 3) 1, 5-ジヒドロ-6-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラ  
ヒドロピリジン-4-イル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン、
- (2 2 4) N, N-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-  
2 H-1-オキシイソキノリン-5-カルボキサミド 1/4 水付加物、
- (2 2 5) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2  
10 H-イソキノリン-1-オン 3/4 水付加物、
- (2 2 6) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン 1/2 水付加物、
- (2 2 7) 3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2 H-1-オキシイ  
ソキノリン-5-カルボン酸塩酸塩、
- 15 (2 2 8) 5-メチル-3-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル]-  
2 H-イソキノリン-1-オン、
- (2 2 9) 3-(ジメチルアミノ) メチル-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (2 3 0) 3-[ (4-メチルピペラジン-1-イル) メチル]-2 H-イ  
ソキノリン-1-オン、
- 20 (2 3 1) 3-(ピペリジノメチル)-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (2 3 2) 3-[ (モルホリン-1-イル) メチル]-2 H-イソキノリン  
-1-オン、
- (2 3 3) 3-[ (ホモピペリジン-1-イル) メチル]-2 H-イソキノ  
リン-1-オン、
- 25 (2 3 4) 3-[3-(ホモピペリジン-1-イル) プロピル]-2 H-イ  
ソキノリン-1-オン、

- (235) 3-(1-スルファモイルピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1/4水付加物、
- (236) 3-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1/10水付加物、
- 5 (237) 3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (238) 3-(1-(メタンスルホニルアミノ)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (239) 3-(1-トリフルオロアセトアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (240) 3-[2-(ホモピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (241) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセタミド、
- 15 (243) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド、
- (244) 3-(1-ジメチルアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (245) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド、
- 20 (246) N-(2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド、
- (247) 3-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (248) 5-メチル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、および

(249) 3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン

から選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

5 12. 一般式(I)において、

点線部分が二重結合を示し、

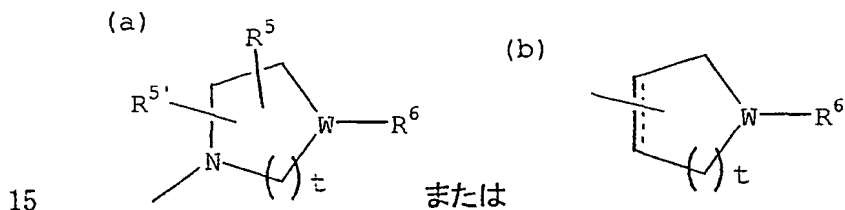
環Arがベンゼン環を示し、

Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子あるいは窒素原子を示し、

10 Yが $-(CH_2)_m-$  (式中、mは0または1~10の整数を示す)を示し、

$R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

Rがジアルキルアミノを示すか、あるいは下記式(a)または(b)を示す



(式中、点線部分が単結合を示す。

WがCHまたは窒素原子を示す。

tが0~3の整数を示す。

20  $R^5$ 及び $R^{5'}$ が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

$R^6$ が水素、アルキルまたはジアルキルアミノを示す。)

ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

13. 一般式 (I) において、

点線部分が二重結合を示し、

環 Ar がベンゼン環を示し、

X がハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる置換基

5 を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

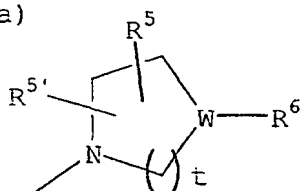
Y が  $-(CH_2)_m-$  (式中、m が 0 または 1 ~ 3 の整数を示す) を示し、

$R^1$  がアルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

$R^2$  が水素を示し、

10 R がジアルキルアミノ、下記式 (a)、

(a)



(式中、W が CH または窒素原子を示す。

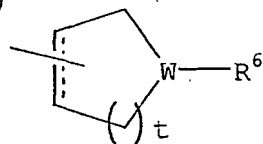
t が 1 または 2 の整数を示す。

$R^5$  がヒドロキシアルキルを示し、 $R^{5'}$  は水素を示す。

15  $R^6$  が水素、アルキルまたはジアルキルアミノを示す。)

または下記式 (b) を示す

(b)



(式中、点線部分が単結合を示す。

W が窒素原子を示す。

20 t が 2 の整数を示す。

$R^6$  がアルキルを示す。)

ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

14. (1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H  
-イソキノリン-1-オン、
- (4) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1  
-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (12) 5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1  
10 -イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イ  
ル)-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2 H-イソキノリン-  
1-オン1/5水付加物、
- 15 (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル  
-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニ  
ル-2 H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-  
20 イル)-2 H-イソキノリン-1-オンおよび
- (121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチ  
ル-3 H-キナゾリン-4-オン

から選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

- 25 15. (156) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペ  
ラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、

(178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

5 (186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、

(189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン、および

(212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン

から選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

16. (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、

15 (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンおよび

(108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン

20 から選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

17. 一般式(I)において、

点線部分が二重結合を示し、

環A<sub>r</sub>がベンゼン環を示し、

Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、

25 あるいは窒素原子を示し、

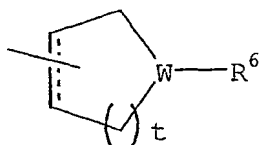
Yが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (式中、mは0または1~10の整数を示す)を示し、



$R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

$R$ がジアルキルアミノまたは下記式 (b) を示す

(b)



5

(式中、点線部分が単結合を示す。

$W$ がCHまたは窒素原子を示す。

$t$ が0～3の整数を示す。

$R^6$ が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)

- 10 ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

18. 一般式 (I) において、

点線部分が二重結合を示し、

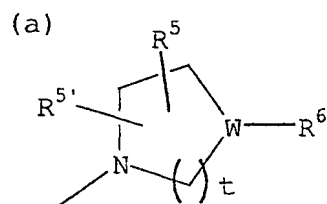
環Arがベンゼン環を示し、

- 15 Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yが $-(CH_2)_m-$  (式中、 $m$ は0または1～10の整数を示す) を示し、

$R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

- 20 Rがジアルキルアミノまたは下記式 (a) を示す



(式中、WがCHまたは窒素原子を示す。

t が 0 ～ 3 の整数を示す。

R<sup>5</sup> 及び R<sup>5'</sup> が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

5 R<sup>6</sup> が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)

ことを特徴とする請求項 1 記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

19. (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 1/5 水付加物、

10 (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび

(121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

から選ばれる請求項 1 記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それら

15 の医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

20. (156) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、および

(212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン

20 から選ばれる請求項 1 記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

21. 一般式 (I) において、

点線部分が二重結合を示し、

環 Ar がベンゼン環を示し、

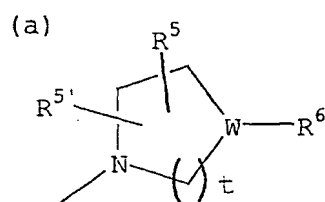
X が置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、  
または窒素原子を示し、

Y が  $-(CH_2)_m-$  (式中、m は 0 または 1 ~ 10 の整数を示す) を示し、

5 R<sup>1</sup> がアルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

R<sup>2</sup> が水素を示し、

R がジアルキルアミノ、または下記式 (a) を示す



(式中、W が CH または窒素原子を示す。

10 t が 0 ~ 3 の整数を示す。

R<sup>5</sup> 及び R<sup>5'</sup> が同一または異なって、それぞれヒドロシアルキルを示す。

R<sup>6</sup> が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)

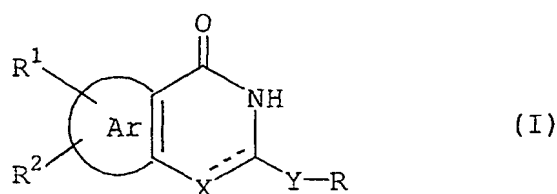
ことを特徴とする請求項 1 記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、そ

15 れらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

22. (1) 5-メチルー3-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オンである請求項 1 記載の縮合ヘテロ環化合物、そ  
の光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれら  
の水付加物。

20 23. 請求項 1 から 22 のいずれかに記載の縮合ヘテロ環化合物、その光  
学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水  
付加物を含有する医薬。

24. 一般式 (I)



[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。]

環 Ar はベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

X はアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

Y は

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N (R<sup>4</sup>) —CO— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- 10 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N (R<sup>4</sup>) — (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—CO— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

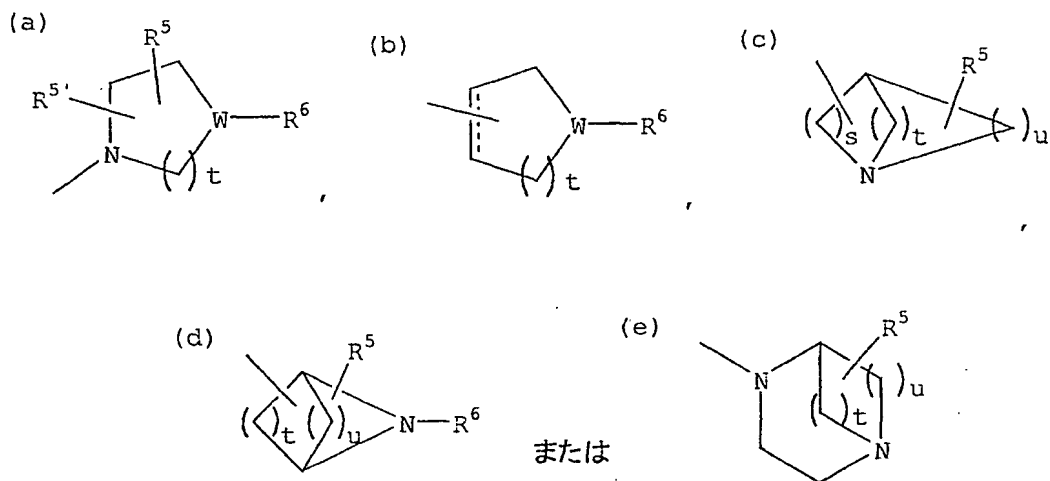
15 (式中、m 及び n は同一または異なって、それぞれ 0 または 1 ～ 10 の整数を示す。R<sup>4</sup> は水素またはアルキルを示す。但し、— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>— が母核と結合する。) を示す。

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイル

20

またはアルコキシアルキルオキシを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (e) を示す。



5

(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

s は 1 ~ 4 の整数を示す。

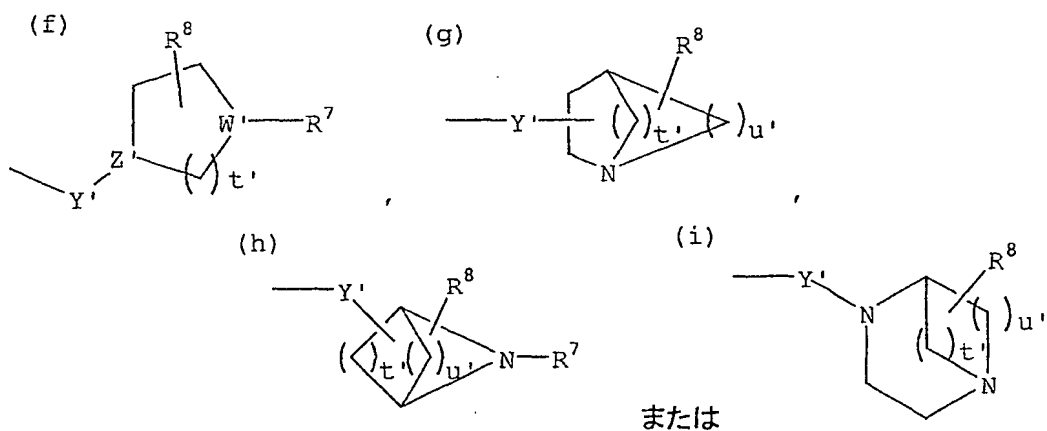
t は 0 ~ 3 の整数を示す。

10 u は 1 ~ 3 の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

15 R<sup>6</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリーアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式

(f) ~ (i) を示す。



(式中、Y' は前記Yと同義である。

5. Z' はCHまたは窒素原子を示す。

W' はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t' は1~3の整数を示す。

u' は1~3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを

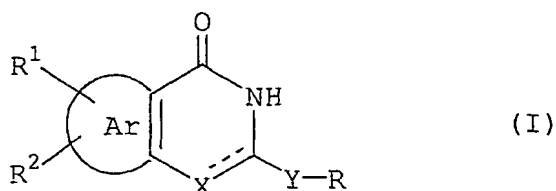
10 示すことができる。

R<sup>7</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

15 R<sup>8</sup>は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。))]

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有することを特徴とする、ポリ(ADP-リボース)合成酵素の機能亢進に起因する疾患の予防および/または治療薬。

## 25. 一般式 (I)



[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。]

環 Ar はベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

- 5 Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

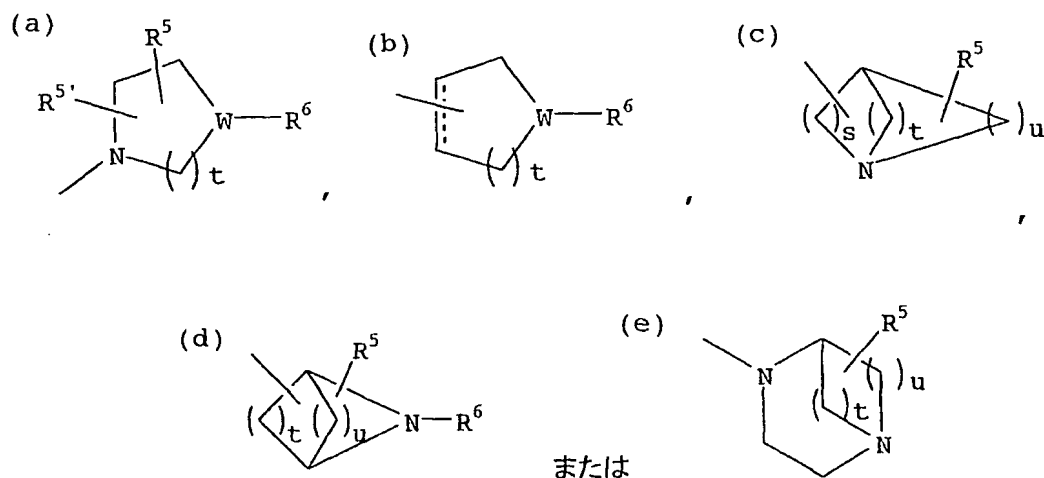
Yは

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- 10 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N (R<sup>4</sup>) —CO— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N (R<sup>4</sup>) — (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

- (式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数
- 15 を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。) を示す。

- R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキル
- 20 カルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモイルを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ホルホリノまたはチオホルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (e) を示す。



5

(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1~3の整数を示す。

tは0~3の整数を示す。

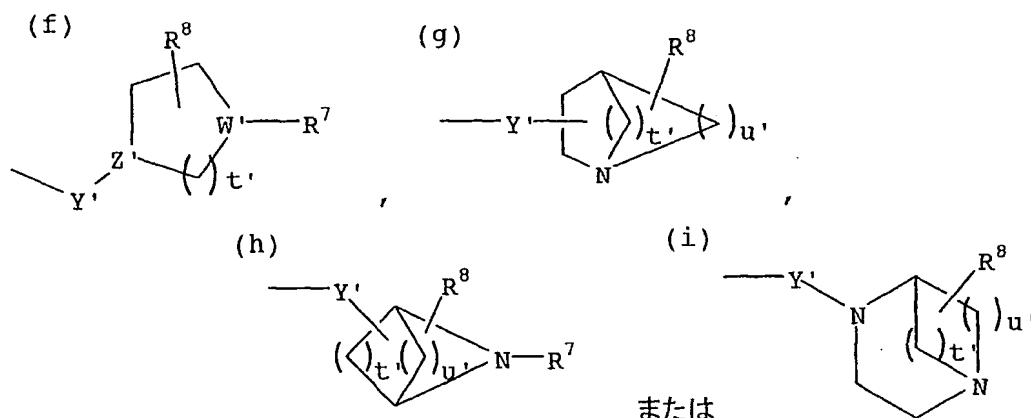
10 uは1~3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

15 R<sup>6</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイル、またはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記



式 (f) ~ (i) を示す。



(式中、Y' は前記Yと同義である。

Z' はCHまたは窒素原子を示す。

5 W' はCHまたは窒素原子を示す。

t' は1~3の整数を示す。

u' は1~3の整数を示す。

R<sup>7</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、

10 アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す。

R<sup>8</sup>は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。))

但し、(1) Yが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (m=0) を示し、かつRが4-メチルピペラジン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルを示す場合、R<sup>1</sup>はハロゲン、アル

15 キル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスル

20 ファモイルを示し、(2) Xが窒素原子を示し、かつYが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (m

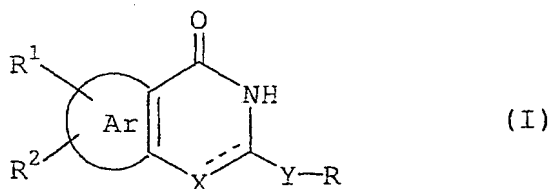
=O) を示す場合、Rは式 (b) ~ (d) のいずれかを示し、ZはCHを示す。]

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有することを特徴とする、ポリ (ADP-リボース) 合成酵素の機能亢進に起因する疾患の予防および/または治療薬。

26. 脳梗塞に用いられる請求項24または25記載の予防および/または治療薬。

27. 脳梗塞急性期に用いられる請求項24から26のいずれかに記載の予防および/または治療薬。

28. 一般式 (I)



[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。]

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

15 Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

Yは

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、
- 20 - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sup>4</sup>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、

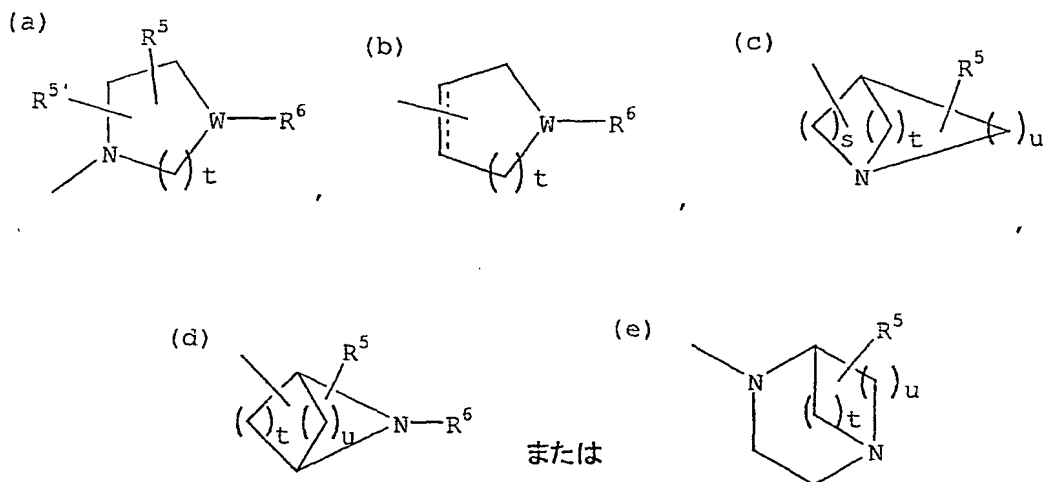
—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示す。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(e)を示す。



(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

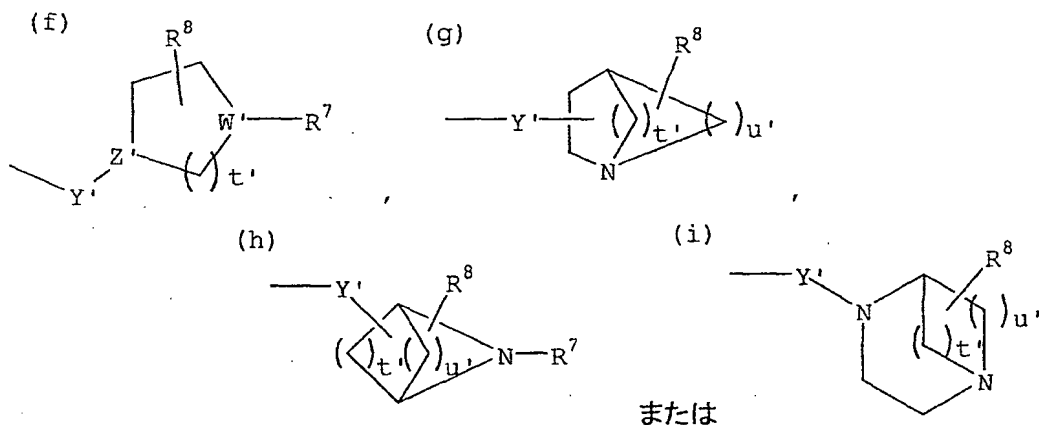
s は 1 ～ 4 の整数を示す。

t は 0 ～ 3 の整数を示す。

u は 1 ～ 3 の整数を示す。

- 5  $R^5$  及び  $R^{5'}$  は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは  $R^5$  と  $R^{5'}$  が一緒になってケトンを示す。

- $R^6$  は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換
- 10 基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式 (f) ～ (i) を示す。



- 15 (式中、 $Y'$  は前記  $Y$  と同義である。

$Z'$  は  $CH$  または窒素原子を示す。

$W'$  は  $CH$ 、窒素原子または酸素原子を示す。

$t'$  は 1 ～ 3 の整数を示す。

$u'$  は 1 ～ 3 の整数を示す。

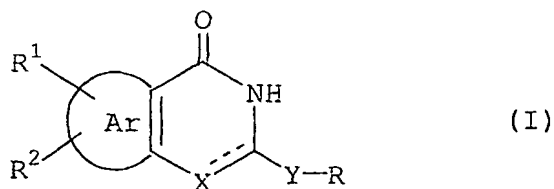
但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、 $R^6$  はヒドロキシアルキルを示すことができる。

- $R^7$  は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、
- 5 アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す；但し、 $W'$  が酸素原子である場合には存在しない。

$R^8$  は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。))]

- により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有するポリ (ADP
- 10 ーリボース) 合成酵素阻害剤。

## 29. 一般式 (I)



[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

環 Ar はベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

- 15 X はアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

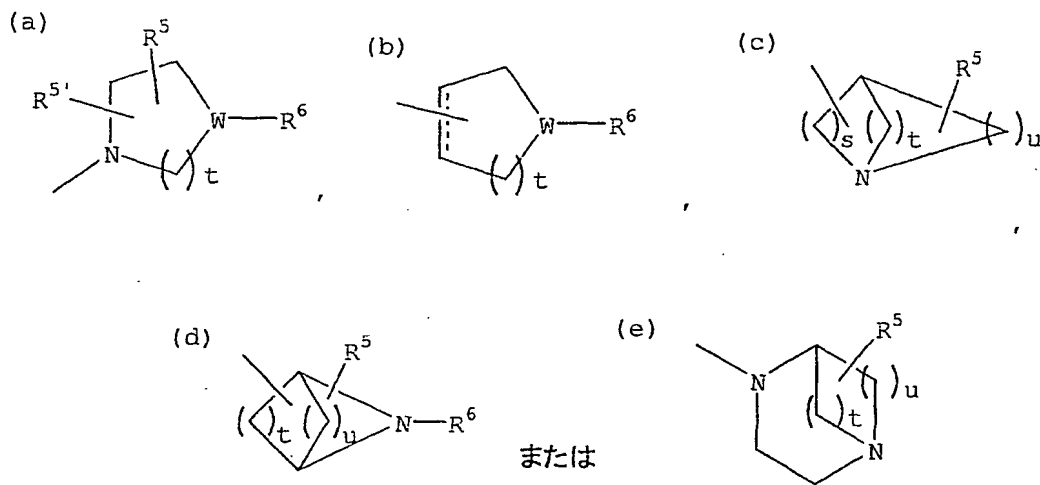
Y は

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- 20 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N (R<sup>4</sup>) —CO— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N (R<sup>4</sup>) — (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、 $m$ 及び $n$ は同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。 $R^4$ は水素またはアルキルを示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を示す。

- $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、
- 5 アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、 $N$ -アルキルカルバモイル、 $N$ ,  $N$ -ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、 $N$ -アルキルスルファモイルまたは $N$ ,  $N$ -ジアルキルスルファモイルを示す。
- 10

$R$ はアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(e)を示す。



- 15 (式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

$W$ はCHまたは窒素原子を示す。

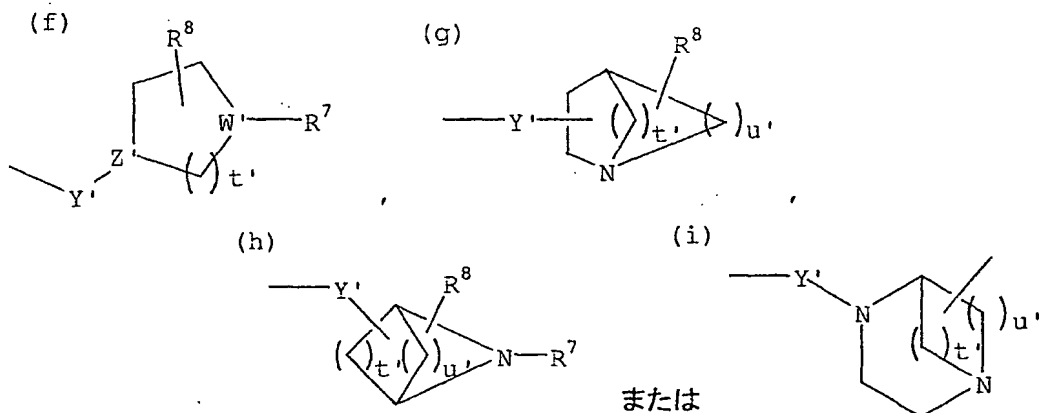
$s$ は1～3の整数を示す。

$t$ は0～3の整数を示す。

u は 1 ～ 3 の整数を示す。

$R^5$  及び  $R^{5'}$  は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは  $R^5$  と  $R^{5'}$  が一緒になってケトンを示す。

$R^6$  は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリーアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式 (f) ～ (i) を示す。



(式中、 $Y'$  は前記  $Y$  と同義である。

$Z'$  は  $CH$  または窒素原子を示す。

$W'$  は  $CH$  または窒素原子を示す。

15  $t'$  は 1 ～ 3 の整数を示す。

$u'$  は 1 ～ 3 の整数を示す。

$R^7$  は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す。

20  $R^8$  は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。))

- 但し、(1) Yが $-(CH_2)_m-$  ( $m=0$ ) を示し、かつRが4-メチル  
 ピペラジン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-  
 ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イルを示す場合、 $R^1$ はハロゲン、アル  
 キル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、  
 5 ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アル  
 キルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジア  
 シルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スル  
 ファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルフ  
 アモイルを示し、(2) Xが窒素原子を示し、かつYが $-(CH_2)_m-$  ( $m$   
 10  $=0$ ) を示す場合、Rは上記式 (b) ~ (d) のいずれかを示し、ZはCH  
 を示す。]

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容  
 される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有するポリ (ADP  
 -リボース) 合成酵素阻害剤。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04995

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl <sup>7</sup> C07D217/24, 401/04, 451/02, 453/02, 471/04, 495/04, 239/88, A61K31/4365, 31/4375, 31/4725, A61K31/496, 31/5377, 31/551, 31/473, 31/472, 31/55, 31/517, A61P3/10, 7/04, 9/10, 25/00, 25/14,		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D217/24, 401/04, 451/02, 453/02, 471/04, 495/04, 239/88, A61K31/4365, 32/4375, 31/4725, A61K31/496, 31/5377, 31/551, 31/473, 31/472, 31/55, 31/517, A61P3/10, 7/04, 9/10, 25/00, 25/14,		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	NUNAMI, Ken-ichi et al., One-Step Synthesis of 1-Oxo-1,2-dihydroisoquinoline-3-carboxylic Acid Derivatives, J. Org. Chem., 1979, Vol.44, No.11, pages 1887 to 1888	1, 2, 4, 8 3, 5-7, 9-29
X A	UNVERFERTH, Klaus et al., Synthese und antikonvulsive Aktivität von 3-Carbamoyl-4-aryl-isochinolin-1(2H)-onen, Arch. Pharm. 1991, Vol.324, No.10, pages 809 to 814	1, 2 3-29
X A	VITTORIO, F. et al., Ricerche Su Derivati Alchilici Ed Arilici Della Isochinokina, Farmaco. Ed. Sc., 1984, Vol.39, No.3, pages 217 to 228	1, 2 3-29
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 August, 2002 (21.08.02)		Date of mailing of the international search report 03 September, 2002 (03.09.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04995

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 3322756 A (RUSCHIG Heinrich), 30 May, 1967 (30.05.67), Full text & JP 42-25671 B & JP 42-25903 B & JP 42-25904 B & NL 6405448 A & BE 648093 A & CA 794843 A & CH 447181 A & CH 447182 A & CH 447183 A & DE 1231705 A & FR 1404524 A & GB 1053063 A	1, 3, 4, 8 2, 5-7, 9-29
X A	JP 48-80579 A (Michio INOUE), 29 October, 1973 (29.10.73), Particularly, Claims; examples 1, 4 (Family: none)	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	JP 48-80580 A (Michio INOUE), 29 October, 1973 (29.10.73), Particularly, Claims; examples 7, 9, 25 (Family: none)	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	Masayuki ISHIKAWA, "Ko Domyaku Kokazai no Gosei Kenkyu (Dai 3 Ho) Chinazoline-Rui no Carbamate Yudotai no Gosei", Reports of the Institute for Medical & Dental Engineering, 1975, Vol.9, pages 169 to 181, particularly, compound (I), 11-13	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	SUESSE, Manfred et al., Chinazolinecarbonsäuren; Chinazolin-4-on-2-yl-essigsäureamide, Z. Chem., 1983, Vol.23, No.11, pages 406 to 407, particularly, compounds 3a to 3f	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	GRUPE, Renate et al., Untersuchungen zur antianaphylaktischen Wirksamkeit von Derivaten des 4-Oxochinazolins, der 4-Oxochinazolin-3-yl- benzoesäure und der 4-Oxochinazolin-3-yl-essigsäure an der Ratte, Pharmazie, 1984, Vol.39, No.7, pages 484 to 486, particularly, compounds F76, F77	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	JOSHI, Vidya et al., Synthesis of Some New 4- Quinazolinone-2-carboxy Esters, 2-Carboxamides, 2- Carboxyhydrazides & Their Tosyl Derivatives Having Potential Biological Activity, Indian J. Chem., 1987, Vol.26B, pages 602 to 604, particularly, compounds IIIa, c to f	1, 3 2, 4-29
X A	SPIRKOVA, K. et al., Synthesis and Biological Activity of Some 2-Substituted Quinazolin-4-ones, Chem. Papers, 1999, Vol.53, No.4, pages 272 to 275, particularly, compound IIIj	1, 4, 8, 12, 17, 18, 23 2, 3, 5-7, 9-11, 13-16, 19-22, 24-29

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04995

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	HORI, Manabu et al., Effects of a 2-Substituent on the Ratio of N- and O-Alkylation of 4(3H)-Quinazolinones, Chem. Pharm. Bull., 1993, Vol.41, No.6, pages 1114 to 1117, particularly, compound 1g	1, 4, 8, 18 2, 3, 5-7, 9-17, 19-29
X A	RASTOGI, Rashmi et al., Synthesis of 2-Substituted Quinazolines & Quinazolones as Potential Anthelmintics, Indian J. Chem., 1982, Vol.21B, pages 744 to 746, particularly, compounds 12, 13	1, 4, 8, 23 2, 3, 5-7, 9-22, 24-29
X A	VAIDYA, V.P. et al., Studies in Benzofurans: Part XII - Synthesis & Reactions of 2-Chloromethyl-3,4-dihydro-4-oxobenzofuro[3,2-d]pyrimidine, Indian J. Chem., 1981, Vol.20B, pages 780 to 783, particularly, compounds VIIIA to j	1, 4, 8, 23 2, 3, 5-7, 9-22, 24-29
X A	US 3939161 A (Abbott Laboratories), 17 February, 1976 (17.02.76), Particularly, Claims; example 16 (Family: none)	1, 4, 8, 23 2, 3, 5-7, 9-22, 24-29
X A	MUSATOVA, I.S. et al., The synthesis and properties of 4-oxo-3,4-dihydrobenzo(g)pteridine-2-carboxylic acid derivatives, Khim.-Farm. Zh., 1986, Vol.20, No.2, pages 182 to 187, particularly, compound XII	1, 4, 8 2, 3, 5-7, 9-29
X A	CRESPO, Maria I. et al., Design, Synthesis, and Biological Activities of New Thieno[3,2-d]pyrimidines as Selective Type 4 Phosphodiesterase Inhibitors, J. Med. Chem., 1998, Vol.41, pages 4021 to 4035	1, 4, 8 2, 3, 5-7, 9-29
X A	JP 48-22483 A (Michio INOUE), 22 March, 1973 (22.03.73), Particularly, Claims; examples 2, 4, 5 (Family: none)	1, 23 2-22, 24-29
X A	JP 48-19587 A (Michio INOUE), 12 March, 1973 (12.03.73), Particularly, Claims; examples 1, 4 (Family: none)	1, 23 2-22, 24-29
X A	JP 48-22482 A (Michio INOUE), 22 March, 1973 (22.03.73), Particularly, Claims; examples 1, 3, 5, 8, 9 (Family: none)	1, 23 2-22, 24-29
X A	JP 48-22481 A (Michio INOUE), 22 March, 1973 (22.03.73), Particularly, Claims; examples 1, 3, 4 (Family: none)	1, 23 2-22, 24-29

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04995

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Masayuki ISHIKAWA, "Ko Domyaku Kokazai no Gosei Kenkyu (Dai 1 Ho) Diazine-Rui no Carbamate Yudotai no Gosei", Reports of the Insititute for Medical & Dental Engineering, 1974, Vol.8, pages 9 to 20, particularly, compounds 44, 46, 49	1, 23 2-22, 24-29
X A	Mekuskiene, G. et al., Synthesis and anti-monoamine oxidase activity of 1-(4-quinazolone-2-carbonyl)-2-alkyl (or aralkyl) hydrazines, Khimiko-Farmatsev ticheskii Zhurnal, 1998, Vol.32, No.10, pages 10 to 12, particularly, compound I	1, 23 2-22, 24-29
X A	CHIBANI, A. et al., R·duction ·lectrochimique de N-(o-nitrobenzoyl) et de N-(o-nitrobenzyl)-amides ou imides Obtention de d·riv·s de la quinazoline, Bull. Soc. Chim. Fr., 1991, Vol.128, pages 814 to 822, particularly, compound 2g	1 2-29
X A	NAGASAKA, Tatsuo et al., The Reaction of O-Ethyl Succinimide with Primary and Secondary Amines. A Simple Synthesis of some 4(3H)-Quinazolones and Quinazolines having Propionic Acid at 2-Position, Heterocycles, 1978, Vol.9, No.10, pages 1375 to 1380, particularly, compound VIc	1 2-29
X A	CORBIN, Perry S. et al., Self-Association without Regard to Prototropy. A Heterocycle That Forms Extremely Stable Quadruply Hydrogen-Bonded Dimers, J. Am. Chem. Soc., 1998, Vol.120, pages 9710 to 9711	1 2-29
X A	REDDY, P.S.N. et al., Synthesis of 2-[4(3H)-oxoquinazolin-2-yl]-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles, Indian J. Chem., 1990, Vol.29B, pages 564 to 565, particularly, compound 1	1 2-29
X A	REDDY, V. Gopal et al., Synthesis of some new 2-azaheteryl and 2,3-azahetero-annelated quinazolinones, Indian J. Chem., Vol.31B, pages 764 to 767, particularly, compound 10	1 2-29
X A	US 4011324 A (Pfizer Inc.), 08 May, 1977 (08.05.77), Full text & JP 54-70433 A Full text & JP 52-89700 A Full text & BE 849647 A & NL 7614191 A & FR 2361892 A	1 2-29
	& DE 2700216 A & DK 7605757 A & GB 1531681 A	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04995

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	USIFOH, Cyril O. et al., Synthesis and Anticonvulsant Activity of Acetylenic Quinazolinone Derivatives, Archiv. der Pharmazie, 2000, Vol.333, No.8, pages 261 to 266	1 2-29
X A	US 4159377 A (Mead Johnson & Co.), 26 January, 1979 (26.01.79), Full text & US 4234581 A & CA 1094063 A	1 2-29
X A	US 4234581 A (Mead Johnson & Co.), 18 November, 1980 (18.11.80), Full text & US 4159377 A & CA 1094063 A	1 2-29
X A	US 4054656 A (Mead Johnson & Co.), 18 October, 1977 (18.10.77), Full text (Family: none)	1 2-29
A	WO 00/42025 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 20 July, 2000 (20.07.00), Full text & JP 2000-593593 A & AU 200020042 A & EP 1142881 A1	1-29
A	ELIASSON, Mikael J.L. et al., Poly(ADP-ribose) polymerase gene disruption renders mice resistant to cerebral ischemia, Nature Medicine, 1997, Vol.3, No.10, pages 1089 to 1095	1-29
P,X	WO 02/48117 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 June, 2002 (20.06.02), Full text (Family: none)	1,3-14, 17-19,21, 23-29
P,X	WO 02/44157 A2 (Iconix Pharmaceuticals, Inc.), 06 June, 2002 (06.06.02), Full text (Family: none)	1-5,8,9, 23,24,26-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04995

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61P25/28, 29/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61P25/28, 29/00, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> C07D217/24, 401/04, 451/02, 453/02, 471/04, 495/04, 239/88, A61K31/4365, 31/4375, 31/4725, A61K31/496, 31/5377, 31/551, 31/473, 31/472, 31/55, 31/517, A61P3/10, 7/04, 9/10, 25/00, 25/14, A61P25/28, 29/00, 43/00		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> C07D217/24, 401/04, 451/02, 453/02, 471/04, 495/04, 239/88, A61K31/4365, 31/4375, 31/4725, A61K31/496, 31/5377, 31/551, 31/473, 31/472, 31/55, 31/517, A61P3/10, 7/04, 9/10, 25/00, 25/14, A61P25/28, 29/00, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	NUNAMI, Ken-ichi et al., One-Step Synthesis of 1-Oxo-1,2-dihydroisoquinoline-3-carboxylic Acid Derivatives, J. Org. Chem., 1979, Vol. 44, No. 11, pp. 1887-1888	1, 2, 4, 8 3, 5-7, 9-29
X A	UNVERFERTH, Klaus et al., Synthese und antikonvulsive Aktivität von 3-Carbamoyl-4-aryl-isochinolin-1(2H)-onen, Arch. Pharm. 1991, Vol. 324, No. 10, pp. 809-814	1, 2 3-29
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	21. 08. 02	国際調査報告の発送日 03.09.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬下 浩一	4 P 2939
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	VITTORIO, F. et al., RICERCHE SU DERIVATI ALCHILICI ED ARILICI DELLA ISOCHINOKINA, Farmaco. Ed. Sc., 1984, Vol. 39, No. 3, pp. 217-228	1, 2 3-29
X A	US 3322756 A (RUSCHIG Heinrich) 1967. 05. 30, 全文 & JP 42-25671 B & JP 42-25903 B & JP 42-25904 B & NL 6405448 A & BE 648093 A & CA 794843 A & CH 447181 A & CH 447182 A & CH 447183 A & DE 1231705 A & FR 1404524 A & GB 1053063 A	1, 3, 4, 8 2, 5-7, 9-29
X A	JP 48-80579 A (井上道郎) 1973. 10. 29, 特に、特許請求の範囲、実施例1, 4 (ファミリーなし)	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	JP 48-80580 A (井上道郎) 1973. 10. 29, 特に、特許請求の範囲、実施例7, 9, 25 (ファミリーなし)	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	石川正幸, 抗動脈硬化剤の合成研究 (第3報) キナゾリノン類のカ ルバメート誘導体の合成, Reports of the Institute for Medical & Dental Engineering, 1975, Vol. 9, pp. 169-181, 特に、化合 物(I), 11-13	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	SUESSE, Manfred et al., Chinazolinearbonsäuren; Chinazolin- 4-on-2-yl-essigsäureamide, Z. Chem., 1983, Vol. 23, No. 11, pp. 406-407, 特に、化合物3a-3f	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	GRUPE, Renate et al., Untersuchungen zur antianaphylaktischen Wirksamkeit von Derivaten des 4-Oxochinazolins, der 4-Oxochinazolin-3-yl-benzoes-ure und der 4-Oxochinazolin- 3-yl-essigs-ure an der Ratte, Pharmazie, 1984, Vol. 39, No. 7, pp. 484-486, 特に、化合物F76, F77	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	JOSHI, Vidya et al., Synthesis of Some New 4-Quinazolinone- 2-carboxy Esters, 2-Carboxamides, 2-Carboxyhydrazides & Their Tosyl Derivatives Having Potential Biological Activity, Indian J. Chem., 1987, Vol. 26B, pp. 602-604, 特に、化合物IIIa, c-f	1, 3 2, 4-29
X A	SPIRKOVA, K. et al., Synthesis and Biological Activity of Some 2-Substituted Quinazolin-4-ones, Chem. Papers, 1999, Vol. 53, No. 4, pp. 272-275, 特に、化合物IIIj	1, 4, 8, 12, 17, 18, 23 2, 3, 5-7, 9-11, 13-16, 19-22, 24-29



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	HORI, Manabu et al., Effects of a 2-Substituent on the Ratio of N- and O-Alkylation of 4(3H)-Quinazolinones, Chem. Pharm. Bull., 1993, Vol. 41, No. 6, pp. 1114-1117, 特に、化合物1g	1, 4, 8, 18 2, 3, 5-7, 9-17, 19-29
X A	RASTOGI, Rashmi et al., Synthesis of 2-Substituted Quinazolines & Quinazolones as Potential Anthelmintics, Indian J. Chem., 1982, Vol. 21B, pp. 744-746, 特に、化合物12, 13	1, 4, 8, 23 2, 3, 5-7, 9-22, 24-29
X A	VAIDYA, V. P. et al., Studies in Benzofurans: Part XII - Synthesis & Reactions of 2-Chloromethyl-3,4-dihydro-4-oxobenzofuro[3,2-d]pyrimidine, Indian J. Chem., 1981, Vol. 20B, pp. 780-783, 特に、化合物VIIIa-j	1, 4, 8, 23 2, 3, 5-7, 9-22, 24-29
X A	US 3939161 A (ABBOTT LABORATORIES) 1976. 02. 17, 特に、特許請求の範囲、実施例16 (ファミリーなし)	1, 4, 8, 23 2, 3, 5-7, 9-22, 24-29
X A	MUSATOVA, I. S. et al., The synthesis and properties of 4-oxo-3,4-dihydrobenzo(g)pteridine-2-carboxylic acid derivatives, Khim.-Farm. Zh., 1986, Vol. 20, No. 2, pp. 182-187, 特に、化合物XII	1, 4, 8 2, 3, 5-7, 9-29
X A	CRESPO, Maria I. et al., Design, Synthesis, and Biological Activities of New Thieno[3,2-d]pyrimidines as Selective Type 4 Phosphodiesterase Inhibitors, J. Med. Chem., 1998, Vol. 41, pp. 4021-4035	1, 4, 8 2, 3, 5-7, 9-29
X A	JP 48-22483 A (井上道郎) 1973. 03. 22, 特に、特許請求の範囲、実施例2, 4, 5 (ファミリーなし)	1, 23 2-22, 24-29
X A	JP 48-19587 A (井上道郎) 1973. 03. 12, 特に、特許請求の範囲、実施例1, 4 (ファミリーなし)	1, 23 2-22, 24-29
X A	JP 48-22482 A (井上道郎) 1973. 03. 22, 特に、特許請求の範囲、実施例1, 3, 5, 8, 9 (ファミリーなし)	1, 23 2-22, 24-29
X A	JP 48-22481 A (井上道郎) 1973. 03. 22, 特に、特許請求の範囲、実施例1, 3, 4 (ファミリーなし)	1, 23 2-22, 24-29
X A	石川正幸, 抗動脈硬化剤の合成研究 (第1報) ダイアジン類のカルバメート誘導体の合成, Reports of the Institute for Medical & Dental Engineering, 1974, Vol. 8, pp. 9-20, 特に、化合物44, 46, 49	1, 23 2-22, 24-29

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	Mekuskiene, G. et al., Synthesis and anti-monoamine oxidase activity of 1-(4-quinazolone-2-carbonyl)-2-alkyl (or aralkyl) hydrazines, Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 1998, Vol. 32, No. 10, pp. 10-12, 特に、化合物I	1, 23 2-22, 24-29
X A	CHIBANI, A. et al., Réduction électrochimique de N-(o-nitrobenzoyl) et de N-(o-nitrobenzyl)-amides ou imides Obtention de dérivés de la quinazoline, Bull. Soc. Chim. Fr., 1991, Vol. 128, pp. 814-822, 特に、化合物2g	1 2-29
X A	NAGASAKA, Tatsuo et al., THE REACTION OF O-ETHYL SUCCINIMIDE WITH PRIMARY AND SECONDARY AMINES. A SIMPLE SYNTHESIS OF SOME 4(3H)-QUINAZOLONES AND QUINAZOLINES HAVING PROPIONIC ACID AT 2-POSITION, Heterocycles, 1978, Vol. 9, No. 10, pp. 1375-1380, 特に、化合物VIc	1 2-29
X A	CORBIN, Perry S. et al., Self-Association without Regard to Prototropy. A Heterocycle That Forms Extremely Stable Quadruply Hydrogen-Bonded Dimers, J. Am. Chem. Soc., 1998, Vol. 120, pp. 9710-9711	1 2-29
X A	REDDY, P. S. N. et al., Synthesis of 2-[4(3H)-oxoquinazolin-2-yl]-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles, Indian J. Chem., 1990, Vol. 29B, pp. 564-565, 特に、化合物1	1 2-29
X A	REDDY, V. Gopal et al., Synthesis of some new 2-azaheteryl and 2,3-azahetero-annelated quinazolinones, Indian J. Chem., Vol. 31B, pp. 764-767, 特に、化合物10	1 2-29
X A	US 4011324 A (PFIZER INC.) 1977. 05. 08, 全文 & JP 54-70433 A, 全文 & JP 52-89700 A, 全文 & BE 849647 A & DE 2700216 A & NL 7614191 A & DK 7605757 A & FR 2361892 A & GB 1531681 A	1 2-29
X A	USIFOH, Cyril O. et al., Synthesis and Anticonvulsant Activity of Acetylenic Quinazolinone Derivatives, Archiv. der Pharmazie, 2000, Vol. 333, No. 8, pp. 261-266	1 2-29
X A	US 4159377 A (MEAD JOHNSON & COMPANY) 1979. 01. 26, 全文 & US 4234581 A & CA 1094063 A	1 2-29
X A	US 4234581 A (MEAD JOHNSON & COMPANY) 1980. 11. 18, 全文 & US 4159377 A & CA 1094063 A	1 2-29

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	US 4054656 A (MEAD JOHNSON & COMPANY) 1977. 10. 18, 全文 (ファミリーなし)	1 2-29
A	WO 00/42025 A1 (明治製菓株式会社) 2000. 07. 20, 全文 & JP 2000-593593 A & AU 200020042 A & EP 1142881 A1	1-29
A	ELIASSON, Mikael J. L. et al.; Poly(ADP-ribose) polymerase gene disruption renders mice resistant to cerebral ischemia, Nature Medicine, 1997, Vol. 3, No. 10, pp. 1089-1095	1-29
P X	WO 02/48117 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2002. 06. 20, 全文 (ファミリーなし)	1, 3-14, 17-19, 21, 23-29
P X	WO 02/44157 A2 (ICONIX PHARMACEUTICALS, INC.) 2002. 06. 06, 全文 (ファミリーなし)	1-5, 8, 9, 23, 24, 26-28